



TUGAS AKHIR - SM 141501

**ANALISIS PERILAKU SISTEM DAN PENGENDALIAN
OPTIMAL MODEL PENGOBATAN PENYAKIT KANKER
DENGAN MENGOMBINASIKAN *CRYOSURGERY* DAN
IMUNOTERAPI**

**NUKE EVA NOVITA
NRP 06111440000029**

**Dosen Pembimbing
Dr. Hariyanto, M.Si
Dr. Dra. Mardlijah, M.T.**

**DEPARTEMEN MATEMATIKA
Fakultas Matematika, Komputasi dan Sains Data
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya
2018**



TUGAS AKHIR - SM 141501

**ANALISIS PERILAKU SISTEM DAN PENGENDALIAN
OPTIMAL MODEL PENGOBATAN PENYAKIT KANKER
DENGAN MENGOMBINASIKAN *CRYOSURGERY* DAN
IMUNOTERAPI**

**NUKE EVA NOVITA
NRP 06111440000029**

**Dosen Pembimbing
Dr. Hariyanto, M.Si
Dr. Dra. Mardijah, M.T.**

**DEPARTEMEN MATEMATIKA
Fakultas Matematika, Komputasi dan Sains Data
Institut Teknologi Sepuluh Nopember
Surabaya
2018**



FINAL PROJECT - SM 141501

***ANALYSIS OF BEHAVIOR SYSTEM AND OPTIMAL
CONTROL IN THE CANCER TREATMENT MODEL
WITH COMBINING CRYOSURGERY AND
IMMUNOTHERAPY***

***NUKE EVA NOVITA
NRP 06111440000029***

***Supervisors
Dr. Hariyanto, M.Si
Dr. Dra. Mardlijah, M.T.***

***DEPARTMENT OF MATHEMATICS
Faculty of Mathematic, Computation and Science Data
Sepuluh Nopember Institute of Technology
Surabaya
2018***

LEMBAR PENGESAHAN

**ANALISIS PERILAKU SISTEM DAN PENGENDALIAN OPTIMAL
MODEL PENGOBATAN PENYAKIT KANKER DENGAN
MENGOMBINASIKAN CRYOSURGERY DAN IMUNOTERAPI**

***ANALYSIS OF BEHAVIOR SYSTEM AND OPTIMAL CONTROL IN THE
CANCER TREATMENT MODEL WITH COMBINING CRYOSURGERY
AND IMMUNOTHERAPY***

TUGAS AKHIR

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Sains
pada

Bidang Studi Matematika Terapan
Program Studi S-1 Departemen Matematika
Fakultas Matematika, Komputasi dan Sains Data
Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya

Oleh:

NUKE EVA NOVITA

NRP. 06111440000029

Menyetujui,

Dosen Pembimbing 1

Dr. Hariyanto, M.Si.

NIP. 19530414 198203 1 002

Dosen Pembimbing 2

Dr. Dra. Mardijah, M.T.

NIP. 19670114 199102 2 001

Mengetahui,

Ketua Departemen Matematika
FMKSD-ITS

Dr. Imam Mukhlash, S.Si, MT

NIP. 19700831 199403 1 003

Surabaya, 30 Juli 2018

ANALISIS PERILAKU SISTEM DAN PENGENDALIAN OPTIMAL MODEL PENGOBATAN PENYAKIT KANKER DENGAN MENGOMBINASIKAN *CRYOSURGERY* DAN IMUNOTERAPI

Nama : Nuke Eva Novita
NRP : 0611144000029
Departemen : Matematika
Dosen Pembimbing : Dr. Hariyanto, M.Si
Dr. Dra. Mardlijah, M.T.

ABSTRAK

Kanker adalah penyakit sel dimana fungsi kontrol sel terhadap regulasi daur sel tidak bekerja secara normal. Dengan kondisi tersebut mengakibatkan sel akan terus menerus berproliferasi atau pelipat gandaan sel sehingga menimbulkan pertumbuhan jaringan abnormal. Kanker mempunyai kemungkinan untuk dapat disembuhkan dengan berbagai pengobatan. Pada penelitian ini pengobatan yang dikendalikan adalah kombinasi *cryosurgery* dan imunoterapi untuk meminimumkan ukuran sel kanker yaitu menambahkan kendali Cr (dosis *cryosurgery*) dan u (dosis imunoterapi) dengan menggunakan prinsip minimum Pontryagin. Pada simulasi dihasilkan bahwa ukuran sel kanker mengalami penurunan yang optimal saat diberi dosis imunoterapi (u) sebesar 0.0002 Dcs dan *cryosurgery* (Cr) sebesar 1 mm.

Kata kunci : *Imunoterapi, Cryosurgery, Prinsip Minimum Pontryagin.*

**ANALYSIS OF BEHAVIOR SYSTEM AND OPTIMAL
CONTROL IN THE CANCER TREATMENT MODEL
WITH COMBINING CRYOSURGERY AND
IMMUNOTHERAPY**

Name : *Nuke Eva Novita*
NRP : *06111440000029*
Departement : *Matematika FMKSD-ITS*
Supervisors : *Dr. Hariyanto, M.Si*
Dr. Dra. Mardlijah, M.T.

ABSTRACT

Cancer is a cell disease in which the function of cell control against regulation of cell cycle does not work normally. With these conditions result in cells will continue proliferating, causing abnormal tissue growth. Cancer has the possibility to be cured with various treatments. In this study the treatment was a combination of cryosurgery and immunotherapy to minimize cancer cell size by adding control Cr (dose of cryosurgery) and u (dose of immunotherapy) using the minimum principle of Pontryagin. In the simulaasi resulted that the size of cancer cells experienced an optimal decrease when given a dose of immunotherapy (u) of 0.0002 Dcs and cryosurgery (Cr) of 1 mm.

keywords : *Immunoterapi, Cryosurgery, Pontryagin's Minimum Principle*

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas berkat dan penyertaanNya penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul **“ANALISIS PERILAKU SISTEM DAN PENGENDALIAN OPTIMAL MODEL PENGOBATAN PENYAKIT KANKER DENGAN MENGOMBINASIKAN CRYOSURGERY DAN IMUNOTERAPI”**. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan Tugas Akhir ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Orang tua, kakak serta keluarga besar penulis yang tak henti-hentinya memberikan doa, motivasi dan dukungan yang selalu diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. Bapak Dr. Imam Mukhlash, S.Si, MT selaku Kepala Departemen Matematika FMKSD ITS.
3. Bapak Dr. Khusnul arif, S.Si, M.Si dan Drs. Iis Herisman, M.Si selaku kaprodi dan sekprodi Departemen Matematika FMKSD ITS.
4. Bapak Dr. Hariyanto, M.Si dan Ibu Dr. Dra. Mardlijah, M.T selaku dosen pembimbing Tugas Akhir atas segala waktu, bimbingan dan semangat yang diberikan kepada penulis.
5. Bapak Drs. Sentot Didik Surjanto, M.Si selaku dosen wali atas segala waktu, bimbingan dan semangat yang diberikan kepada penulis.
6. Ibu Dra. Nur Asiyah, M.Si, Ibu Sunarsini, S.Si, M.Si dan Bapak Drs. Lukman Hanafi, M.Sc selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak saran, kritik dan motivasi demi kesempurnaan Tugas Akhir ini.
7. Seluruh dosen dan karyawan di Departemen Matematika ITS yang telah memberikan banyak ilmu, pengalaman dan bantuan kepada penulis selama menempuh proses perkuliahan.

8. Mbak Nastiti atas bantuan dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.
9. Keluarga besar Persekutuan Mahasiswa Kristen ITS atas dukungan doa dan semangat kepada penulis.
10. Eko, Yuni, Wulan, Faizin, Bifa, Aqil, Nia, Okky dan Afif yang menjadi teman begadang di lab dalam menyelesaikan Tugas Akhir.
11. Fifi, Anggita, Luh dan Ayu Riska atas dukungan doa dan semangat kepada penulis
12. Nadcik dan Dian yang telah menjadi sahabat terbaik dalam berbagi keluh kesah dan yang terus memberikan semangat dan motivasi kepada penulis.
13. Teman-teman Matematika angkatan 2014 yang telah memberikan pengalaman dan kenangan selama menempuh proses perkuliahan.

Penulis sangat berharap hasil Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua, serta kritik dan saran yang bersifat membangun guna perbaikan di masa mendatang.

Surabaya, Juli 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	v
ABSTRAK.....	vii
<i>ABSTRACT</i>	ix
KATA PENGANTAR.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Batasan Masalah.....	3
1.4 Tujuan	3
1.5 Manfaat	4
1.6 Sistematika Penulisan.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Penelitian Terdahulu.....	7
2.2 Pengertian Kanker	8
2.3 Pengertian <i>Cryosurgery</i>	9
2.4 Pengertian Imunoterapi	10
2.5 Model Pengobatan Penyakit Kanker	11
2.6 Analisis Perilaku Sistem Pengobatan Penyakit Kanker dengan Mengobinasikan <i>Cryosurgery</i> dan Imunoterapi	11
2.6.1 Titik Keseimbangan	11
2.6.2 Pelinearan	12
2.6.3 Analisa Kestabilan.....	14
2.6.4 Metode Routh Hurwitz	14
2.6.5 Analisa Keterkontrolan.....	16
2.6.6 Analisa Keteramatan	16
2.7 Prinsip Minimum Pontryagin	17

2.8	Pengendalian Optimal	19
2.9	Metode Runge Kutta Orde 4.....	20
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		
3.1	Studi Literatur.....	23
3.2	Mengkaji Perilaku Sistem.....	23
3.3	Penentuan Fungsi Tujuan	23
3.4	Penyelesaian Pengendalian Optimal.....	24
3.5	Simulasi dan Analisis Hasil Simulasi.....	24
3.6	Penarikan Kesimpulan dan Pemberian Kritik Saran	24
3.7	Penulisan Tugas Akhir	24
BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN		
4.1	Konstruksi Model	27
4.2	Analisis Perilaku Sistem Pada Model Pengobatan Penyakit Kanker Dengan Mengombinasikan <i>Cryosurgery</i> dan Imunoterapi	30
4.2.1	Menentukan Titik Setimbang	30
4.2.2	Analisis Kestabilan	33
4.2.3	Analisis Keterkontrolan	39
4.2.4	Analisa Keteramatan.....	40
4.3	Simulasi Numerik.....	42
4.3.1	Menentukan Dosis <i>Cryosurgery</i> dan Imunoterapi.....	50
BAB V PENUTUP		
5.1	Kesimpulan.....	61
5.2	Saran	62
DAFTAR PUSTAKA.....		63
BIODATA PENULIS		109

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1.1	Proses Pengobatan Kombinasi Terapi2
Gambar 2.1	Alur Pengendalian Optimal19
Gambar 3.1	Alur Pengerjaan Tugas Akhir25
Gambar 4.1	Variabel Kontrol $Cr(t)$ (Dosis <i>Cryosurgery</i>)....51
Gambar 4.2	Perubahan Ukuran Kanker.....51
Gambar 4.3	Perubahan Ukuran Sel Dendritik52
Gambar 4.4	Perubahan Ukuran Sel $CD4^+T$52
Gambar 4.5	Perubahan Jumlah Interleukin-253
Gambar 4.6	Perubahan Jumlah $CD8^+T$53
Gambar 4.7	Perubahan Ukuran Sel Normal53
Gambar 4.8	Variabel Kontrol $u(t)$ (Dosis Imunoterapi)54
Gambar 4.9	Variabel Kontrol $Cr(t)$ (Dosis <i>Cryosurgery</i>)....54
Gambar 4.10	Perubahan Ukuran Kanker.....54
Gambar 4.11	Perubahan Ukuran Sel Dendritik55
Gambar 4.12	Perubahan Ukuran Sel $CD4^+T$55
Gambar 4.13	Perubahan Jumlah Interleukin-256
Gambar 4.14	Perubahan Jumlah $CD8^+T$56
Gambar 4.15	Perubahan Ukuran Sel Normal56
Gambar 4.16	Variabel Kontrol $u(t)$ (Dosis Imunoterapi)57
Gambar 4.17	Perubahan Ukuran Kanker.....57
Gambar 4.18	Perubahan Ukuran Sel Dendritik58
Gambar 4.19	Perubahan Ukuran Sel $CD4^+T$58
Gambar 4.20	Perubahan Jumlah Interleukin-258
Gambar 4.21	Perubahan Jumlah $CD8^+T$58
Gambar 4.22	Perubahan Ukuran Sel Normal59

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 2.1 Tabel Routh-Hurwitz	15
Tabel 4.1 Tabel Nilai Parameter dan Variabel.....	29
Tabel 4.2 Tabel Routh-Hurwitz Model Penyakit Kanker \bar{E}_1 ...	37
Tabel 4.3 Tabel Routh-Hurwitz Model Penyakit Kanker \bar{E}_2 ...	38

DAFTAR LAMPIRAN

	Hal
Lampiran 1 Simulas TA.....	65
Lampiran 2 Simulasi Runge-Kutta	71
Lampiran 3 Pendekatan Deret Taylor	83
Lampiran 4 Kestabilan	93
Lampiran 5 Keterkontrolan	97
Lampiran 6 Keteramatan	105

BAB I

PENDAHULUAN

Pada bab pendahuluan ini akan dijelaskan tentang hal-hal yang melatarbelakangi penelitian dalam Tugas Akhir ini. Selanjutnya akan dijabarkan kedalam rumusan masalah, batasan masalah, tujuan dan manfaat yang dapat diperoleh dari penyusunan Tugas Akhir ini.

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012 terdapat sekitar 8,2 juta kematian di dunia disebabkan oleh kanker. Lebih dari 60% kasus baru dan sekitar 70% kematian akibat kanker di dunia setiap tahunnya terjadi di Afrika, Asia dan Amerika Tengah, diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta pada 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya [1].

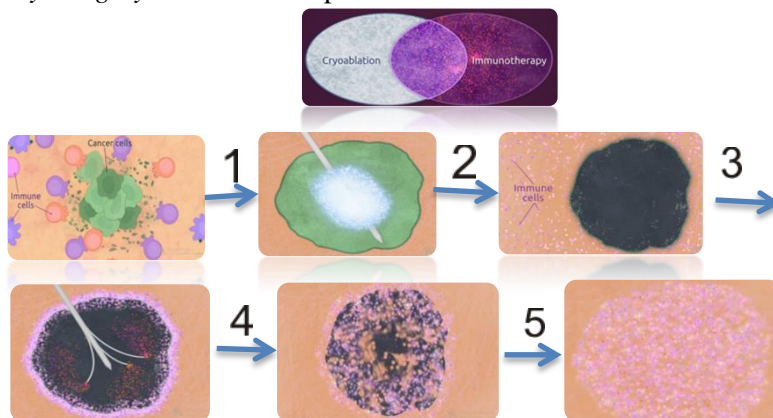
Sebagian besar jenis kanker dapat dicegah dengan kebiasaan hidup sehat sejak usia muda dan menghindari faktor-faktor penyebab kanker. Umumnya sebelum kanker meluas atau merusak jaringan di sekitarnya, penderita tidak merasakan adanya keluhan ataupun gejala. Bila sudah ada keluhan ataupun gejala, biasanya penyakitnya sudah lanjut. Beberapa faktor yang dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker diantaranya adalah bahan kimia, penyinaran yang berlebihan, virus, hormon dan makanan [2].

Meningkatnya jumlah penderita kanker yang terus bertambah setiap tahunnya, menyebabkan dunia kedokteran mencari cara atau alternatif lainnya untuk mencegah kanker dengan metode yang terus berkembang. Salah satu terapi terbaru yang dapat menurunkan populasi sel kanker dalam tubuh adalah *cryosurgery*.

Dengan pengobatan *cryosurgery* tidak menjamin terbebas dari efek samping. *Cryosurgery* mempunyai resiko yang lebih kecil seperti pendarahan atau penurunan daya tahan tubuh yang

menyebabkan tubuh menjadi rentan. tetapi dibanding dengan pengobatan lainnya, *cryosurgery* yang paling tidak invasif. Oleh karena itu penulis melakukan penelitian pengobatan dengan mengombinasikan *cryosurgery* dengan imunoterapi dimana tujuan pengobatan imunoterapi yaitu untuk memperkuat sistem kekebalan tubuh saat melawan penyakit tertentu terutama kanker.

Berikut merupakan gambaran proses pengobatan kombinasi *cryosurgery* dan imunoterapi :



Gambar 1.1 Proses Pengobatan Kombinasi Terapi

Panah pertama menjelaskan ketika sel kanker diberikan gas argon dengan alat *cryoprobe*. Prinsip utama *cryosurgery* yaitu dengan cara pembekuan dan pemanasan dengan menggunakan gas argon. Pada saat gas argon dilepaskan dari ujung jarum, dalam hitungan detik jaringan kanker akan langsung membeku dengan suhu tertentu dan terbentuk seperti bola es seperti gambar panah kedua. Kemudian panah ketiga dimasukkan gas hidrogen melalui *cryoprobe* untuk mengembalikan ke suhu normal, perubahan suhu drastis ini menyebabkan jaringan kanker dalam bola es akan kekurangan darah dan oksigen yang membuat sel kanker mati membeku [3]. Kanker yang mati didalam tubuh ini akan membentuk antigen saat berinteraksi dengan pengobatan

imunoterapi yang digambarkan pada panah keempat dan kelima sehingga akan membunuh sel kanker yang masih hidup.

Dalam Tugas Akhir ini penulis bermaksud membahas topik tentang analisis perilaku sistem dan pengendalian optimal model pengobatan kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi menggunakan metode prinsip minimum pontryagin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, rumusan masalah yang akan diselesaikan pada tugas akhir ini adalah :

1. Bagaimana pengembangan model dari penelitian [4] tentang kendali optimal model pengobatan imunoterapi terhadap penyakit kanker?
2. Bagaimana melakukan analisis perilaku sistem pada pengobatan penyakit kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi?
3. Bagaimana pengendalian optimal dapat dilakukan terhadap pengobatan penyakit kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi?

1.3 Batasan Masalah

Batasan dalam permasalahan diatas adalah :

- 1 Menggunakan kombinasi pengobatan *cryosurgery* dan imunoterapi
- 2 Menggunakan metode prinsip minimum pontryagin untuk mencari kendali optimalnya.
- 3 $0 \leq \text{kontrol } u(\text{dosis imunoterapi}) \leq 1$,
 $0 \leq \text{kontrol } Cr(\text{dosis } \textit{cryosurgery}) \leq 1$
- 4 t_f (waktu akhir pengamatan) terbatas

1.4 Tujuan

Tujuan yang ingin dicapai dalam Tugas Akhir ini adalah :

1. Mengembangkan model matematika tentang penyakit kanker dari penelitian [4].

2. Menganalisis perilaku sistem pada pengobatan penyakit kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi.
3. Melakukan optimasi pada pengobatan kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi dengan prinsip minimum pontryagin.

1.5 Manfaat

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Memberikan solusi untuk memaksimalkan pengobatan pada kanker bila dikombinasikan antara *cryosurgery* dan imunoterapi dalam dunia kedokteran.
2. Sebagai bahan dasar penelitian lanjutan.

1.6 Sistematika Penulisan

Penulisan Tugas Akhir ini disusun dalam lima bab, yaitu:

1. **BAB I PENDAHULUAN**
Bab ini berisi tentang gambaran umum dari penulisan Tugas Akhir yang meliputi latar belakang, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan, manfaat, dan sistematika penulisan.
2. **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**
Bab ini berisi tentang teori dasar yang mendukung dalam Tugas Akhir ini, yaitu penelitian terdahulu, penjabaran mengenai kanker, *cryosurgery* dan imunoterapi, analisis kestabilan, analisis keterkontrolan, analisis keteramatan dan prinsip minimum Pontryagin (PMP).
3. **BAB III METODE PENELITIAN**
Bab ini menjelaskan tahapan-tahapan dan metode yang digunakan untuk menyelesaikan Tugas Akhir ini.
4. **BAB IV ANALISIS DAN PEMBAHASAN**
Bab ini akan membahas tentang analisis perilaku sistem model pengobatan penyakit kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi, dengan terlebih dahulu mencari titik setimbang, kemudian akan

dilakukan analisis kestabilan, keterkontrolan dan keteramatan. Selanjutnya adalah penyelesaian kendali optimal dengan menerapkan metode Minimum Pontryagin. Selanjutnya dibentuk fungsi tujuan, fungsi Hamilton, persamaan state dan costate yang nantinya akan disimulasikan dan hasilnya akan dianalisis.

5. **BAB V PENUTUP**

Bab ini berisi kesimpulan Tugas Akhir yang diperoleh dari bab pembahasan serta saran untuk pengembangan penelitian selanjutnya

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Pada bab tinjauan pustaka akan dijelaskan mengenai penelitian terdahulu, kanker, *cryosurgery*, imunoterapi, model pengobatan penyakit kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi, analisis kestabilan, analisis keterkontrolan, analisis keteramatan, prinsip minimum pontryagin dan pengendalian optimal.

2.1 Penelitian Terdahulu

Dalam penelitian pada Tugas Akhir ini, penulis mengacu pada beberapa jurnal penelitian yang berkaitan dengan topik yang sedang diambil. Acuan-acuan yang digunakan adalah jurnal penelitian [4] berjudul “*Cancer Immunotherapy, Mathematics Modelling and Optimal Control*”. Penelitian [5] berjudul “*Dual Phase Lag Bio-Heat Transfer During Cryosurgery of Lung Cancer; Comparison of Three Heat Transfer Models*”. Penelitian [6] yang berjudul “*Therapeutic Outcomes of Combining Cryotherapy, Chemotherapy and DC-CIK Immunotherapy in The Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*”. Jurnal penelitian [7] yang berjudul “*Analysis and Optimal Control in the Cancer Treatment Model by Combining Radio and Anti-angiogenic Therapy*”. Tugas akhir [8] yang berjudul “*Kontrol Optimal Model Kanker Dengan Imunoterapi, Kemoterapi dan Biokemoterapi*” serta tesis [12] yang berjudul “*Kontrol Optimal Pertumbuhan Tumor Tulang Pada Penyakit Multiple Myeloma*”.

Pada penelitian [4] membahas tentang pengotimalan waktu dan dosis terbaik yang diberikan kepada pasien penderita kanker untuk menurunkan kondisi patologis dengan membentuk suatu model matematik yang menggambarkan pertumbuhan sel kanker,

kemudian untuk menentukan kendali optimalnya digunakan sistem persamaan differensial biasa. Penelitian [5] menjelaskan tentang model bioenergi yang didasarkan pada hukum konduksi panas Fourier dan juga proses perpindahan panas dalam proses terapi *cryosurgery* pada kanker paru-paru. Persamaan tersebut dianalisis untuk menentukan nilai keefektifan dari pengobatan *cryosurgery*. Penelitian [6] menjelaskan tentang keefektifan terapi kombinasi antara cryoterapi, kemoterapi dan imunoterapi pada penyakit kanker dengan mempertimbangkan efek samping yang ditimbulkan. Jurnal penelitian [7] dan tesis [12] membahas kontrol optimal dengan dua variabel kontrol menggunakan prinsip minimum pontryagin. Tugas akhir [8] membahas kontrol optimal dengan satu variabel kontrol menggunakan prinsip minimum pontryagin.

Dari penelitian-penelitian diatas, penulis melakukan penelitian terbaru yaitu melakukan pengendalian secara optimal terhadap pengobatan kanker dengan kombinasi pengobatan *cryosurgery* dan imunoterapi dengan menggunakan prinsip minimum pontryagin.

2.2 Kanker

Kanker merupakan salah satu jenis penyakit yang mempunyai tingkat insidensi yang tinggi di dunia. Pertumbuhan kanker merupakan sebuah proses mikroevolusioner yang dapat berlangsung selama beberapa bulan atau beberapa tahun. Proses pertumbuhan ini dinamakan karsinogenesis. Usaha penyembuhan penyakit kanker sangat sulit karena kompleksnya mekanisme molekuler yang menyertainya. Sel kanker memiliki karakteristik yang digunakan acuan dalam pengobatan kanker sebagai berikut :

1. Sel kanker mampu mencukupi kebutuhan sinyal pertumbuhannya sendiri. Sinyal pertumbuhan diperlukan

agar sel dapat terus membelah. Berbeda dari sel normal, sel kanker dapat tetap dan terus tumbuh.

2. Tidak sensitif terhadap sinyal anti pertumbuhan. Sel kanker tidak merespon adanya sinyal yang dapat menghentikan terjadinya pertumbuhan dan pembelahan sel. Dengan demikian, sel kanker dapat terus membelah.
3. Sel kanker mampu menghindar dari mekanisme apoptosis. Apoptosis merupakan program bunuh diri sel ketika sel tersebut mengalami kerusakan, baik struktural maupun fungsional, yang tidak dapat ditolerir lagi. Namun sel kanker dapat menghindar dari kematian dengan mengeblok jalur terjadinya apoptosis di dalam sel.
4. Sel kanker memiliki potensi tak terbatas untuk mengadakan replikasi.
5. Sel kanker mampu menginvasi jaringan di sekitarnya dan membentuk anak sebar.

2.3 Cryosurgery

Cryosurgery juga disebut cryoterapi adalah penggunaan suhu ekstrim yang dihasilkan oleh nitrogen cair atau argon gas untuk menghancurkan jaringan abnormal. *Cryosurgery* mempunyai kelebihan dibanding metode pengobatan kanker lainnya karena hanya melibatkan sayatan kecil melalui kulit sehingga nyeri, pendarahan dan komplikasi pembedahan bisa diminimalkan. Dalam segi biaya pengobatan, Biaya dari pengobatan *cryosurgery* ini lebih rendah 50% dari biaya pengobatan imunoterapi [3]. Namun diperlukan penelitian tambahan untuk mengetahui efektivitas *cryosurgery* dalam mengendalikan kanker dan meningkatkan kelangsungan hidup pasien. [10].

2.4 Imunoterapi

Imunoterapi adalah jenis terapi biologis yang menggunakan zat yang terbuat dari organisme hidup untuk mengobati kanker. Pemberian bentuk imunoterapi dapat diberikan dengan berbagai macam cara, diantaranya adalah sebagai berikut : [10]

a. Intravena (IV)

Imunoterapi berjalan langsung ke pembuluh darah

b. Lisan

Imunoterapi berupa pil atau kapsul yang ditelan

c. Topikal

Terapi imunoterapi yang digunakan untuk kanker kulit yang sangat awal.

Sedangkan untuk macam tipe imunoterapi dapat diuraikan sebagai berikut [10] :

a. Antibodi Monoklonal

Antibodi monoklonal adalah obat imun yang dirancang untuk mengikat target tertentu dalam tubuh termasuk sel kanker sehingga lebih mudah ditemukan dan dihancurkan oleh sistem kekebalan tubuh.

b. Adopsi Sel Transfer

Adalah salah satu jenis terapi imuno yang bertujuan untuk meningkatkan kemampuan sel alami T untuk melawan kanker. Sel T adalah sejenis sel darah putih dan bagian dari sistem kekebalan tubuh.

c. BCG (Bacillus Calmette-guerin)

Adalah imunoterapi yang digunakan untuk mengobati kanker kandung kemih, BCG adalah bakteri lemah yang menyebabkan tuberkulosis.

d. Pengobatan Vaksin

Jenis ini bekerja melawan kanker dengan meningkatkan respon sistem kekebalan tubuh terhadap sel kanker.

2.5 Model Pengobatan Penyakit Kanker

Berawal dari jurnal penelitian [4] dimana dideskripsikan terdapat permasalahan kontrol optimal terhadap pengobatan imunoterapi pada penyakit kanker dengan model matematika adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned}\frac{dH}{dt} &= a_0 + b_0DH \left(1 - \frac{H}{f_0}\right) - c_0H \\ \frac{dC}{dt} &= a_1 + b_1I(M + D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1C \\ \frac{dM}{dt} &= b_2M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right) - d_2MC \\ \frac{dD}{dt} &= -d_3DC + u \\ \frac{dI}{dt} &= b_4DH - e_4IC - c_4I\end{aligned}\tag{2.1}$$

Dimana H adalah sel pembantu $CD4^+T$, C adalah sel $CD8^+T$, M adalah sel kankernya dan variabel u adalah kontrol. Berikut akan dijelaskan tentang analisis perilaku sistem dari model pengobatan kanker.

2.6 Analisis Perilaku Sistem Model Pengobatan Penyakit Kanker dengan Mengombinasikan Cryosurgery dan Imunoterapi

Analisis perilaku sistem model bertujuan untuk mendapatkan syarat yang diperlukan sebelum menggunakan metode prinsip minimum pontryagin. Dalam Tugas Akhir ini, ada beberapa tahap yang perlu dianalisis diantaranya adalah mencari titik kesetimbangan, pelinearan, kestabilan, keterkontrolan dan keteramatan.

2.6.1. Titik Kesetimbangan

Diberikan sistem persamaan diferensial nonlinear:

$$\dot{x} = f(x)\tag{2.2}$$

Definisi 2.1 [12]

Titik kesetimbangan $\bar{\mathbf{x}} \in \mathbb{R}^n$ disebut titik kesetimbangan hiperbolik dari suatu sistem (2.2) jika bagian real dari matriks $J\mathbf{f}(\bar{\mathbf{x}}) \neq 0$. Jika bagian real dari nilai eigen $J\mathbf{f}(\bar{\mathbf{x}}) = 0$, maka titik ekuilibrium $\bar{\mathbf{x}}$ disebut nonhiperbolik.

Untuk menganalisis kestabilan sistem non linier pada persamaan (2.2) digunakan analisis transformasi kestabilan lokal disekitar titik setimbangya. [13]

2.6.2. Pelinearan

Untuk menganalisis kestabilan lokal tersebut, digunakan Deret Taylor untuk mencari hampiran di sekitar titik setimbang. Misal $\bar{\mathbf{x}} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ adalah titik setimbang dari sistem (2.2). Deret Taylor dari f disekitar titik setimbangya yaitu :

$$\begin{aligned}
 f_1(\mathbf{x}) &= f_1(\bar{\mathbf{x}}) + \frac{\partial f_1(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_1} (x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \frac{\partial f_1(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_n} (x_n - \bar{x}_n) + R_{f_1} \\
 f_2(\mathbf{x}) &= f_2(\bar{\mathbf{x}}) + \frac{\partial f_2(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_1} (x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \frac{\partial f_2(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_n} (x_n - \bar{x}_n) + R_{f_2} \\
 &\vdots \\
 f_n(\mathbf{x}) &= f_n(\bar{\mathbf{x}}) + \frac{\partial f_n(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_1} (x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \frac{\partial f_n(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_n} (x_n - \bar{x}_n) + R_{f_n}
 \end{aligned} \tag{2.3}$$

Pendekatan linear untuk sistem (2.3) adalah

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= \frac{\partial f_1(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_1} (x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \frac{\partial f_1(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_n} (x_n - \bar{x}_n) + R_{f_1} \\
 \dot{x}_2 &= \frac{\partial f_2(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_1} (x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \frac{\partial f_2(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_n} (x_n - \bar{x}_n) + R_{f_2} \\
 &\vdots \\
 \dot{x}_n &= \frac{\partial f_n(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_1} (x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \frac{\partial f_n(\bar{\mathbf{x}})}{\partial x_n} (x_n - \bar{x}_n) + R_{f_n}
 \end{aligned} \tag{2.4}$$

dengan $R_{f_1}, R_{f_2}, \dots, R_{f_n}$ disebut sebagai bagian nonlinear yang selanjutnya dapat diabaikan karena nilai $R_{f_1}, R_{f_2}, \dots, R_{f_n}$ mendekati nol. Sistem (2.4) dapat ditulis dalam bentuk matriks sebagai berikut :

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} (x_1 - \bar{x}_1) \\ (x_2 - \bar{x}_2) \\ \vdots \\ (x_n - \bar{x}_n) \end{pmatrix} \quad (2.5)$$

Misalkan $y_1 = x_1 - \bar{x}_1, y_2 = x_2 - \bar{x}_2, \dots, y_n = x_n - \bar{x}_n$ maka diperoleh :

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix} \quad (2.6)$$

atau dapat ditulis menjadi

$$\dot{x} = J(f(\bar{x}))Y$$

dengan $J(f(\bar{x}))Y$ merupakan matriks Jacobian dari fungsi f di titik kesetimbangan \bar{x} . Berikut merupakan definisi mengenai matriks Jacobian.

Definisi 2.2.[13]

Diberikan fungsi $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)$ dengan $f_i \in C^1(E), i = 1, 2, 3, \dots, n, E \subseteq \mathbb{R}^n$ dan E himpunan matriks terbuka. Matriks

$$J(f(\bar{x})) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n(\bar{x})}{\partial x_n} \end{pmatrix} \quad (2.7)$$

Disebut sebagai matriks Jacobian pada titik setimbang. Berikut dijelaskan mengenai kestabilan sistem.

2.6.3 Analisis Kestabilan

Analisis kestabilan dapat diidentifikasi dengan menggunakan matriks Jacobian di sekitaran titik setimbang yang sudah dibentuk pada pembahasan sebelumnya.

Definisi 2.3.[13]

Suatu titik kesetimbangan \bar{x} pada sistem persamaan diferensial $\dot{x} = f(x)$ dikatakan :

- i. *Stabil, jika semua nilai eigen matriks Jacobian $J(f(\bar{x}))$ mempunyai bagian real negatif,*
- ii. *Tidakstabil, jika semua nilai eigen matriks Jacobian $J(f(\bar{x}))$ mempunyai bagian real positif,*

Berikut akan dijelaskan mengenai metode yang dipakai untuk menganalisis kestabilan suatu sistem.

2.6.4. Metode Routh Hurwitz

Nilai eigen matriks Jacobi dapat diperoleh dengan menyelesaikan persamaan karakteristik,

$$\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_n = 0 \quad (2.8)$$

Namun tidak semua persamaan karakteristik dapat diselesaikan dengan mudah. Dengan demikian untuk mengetahui

sifat kestabilan dari nilai eigen matriks Jacobian dapat dilakukan dengan Kriteria Routh-Hurwitz [9].

Diberikan suatu polinomial

$$a_0\lambda^5 + a_1\lambda^4 + a_2\lambda^3 + a_3\lambda^2 + a_4\lambda + a_5 = 0 \quad (2.9)$$

Dengan menggunakan tabel Routh Hurwitz, koefisien-koefisien pada polinomial (2.9) dapat disusun menjadi,

Tabel 2.1: Routh-Hurwitz

λ^5	a_0	a_2	a_4
λ^4	a_1	a_3	a_5
λ^3	b_1	b_2	b_3
λ^2	p_1	p_2	p_3
λ^1	d_1	d_2	d_3
λ^0	e_1	e_2	e_3

dengan,

$$b_1 = \frac{a_1a_2 - a_0a_3}{a_1}, b_2 = \frac{a_1a_4 - a_0a_5}{a_1}$$

$$p_1 = \frac{b_1a_3 - a_1b_2}{b_1}, p_2 = \frac{b_1a_5 - a_1b_3}{b_1}$$

$$d_1 = \frac{p_1b_2 - p_2b_1}{p_1}, d_2 = \frac{p_1b_3 - p_3b_1}{p_1}$$

$$e_1 = \frac{d_1p_2 - d_2p_1}{d_1}, e_2 = \frac{d_1p_3 - d_3p_1}{d_1}$$

$$b_3 = p_3 = d_3 = e_3 = 0$$

Kriteria Routh-Hurwitz menyimpulkan bahwa : banyaknya perubahan tanda dalam kolom pertama pada tabel diatas sama dengan banyaknya akar-akar polinomial $q(s)$ yang bagian realnya positif. Jadi bila pada kolom pertama dalam tabel tidak ada perubahan tanda (semuanya bertanda positif atau semuanya bertanda negatif), maka semua akar polinomial $q(s)$ bagian realnya adalah tak-positif, bila polinomial ini merupakan polinomial akar-akar karakteristik dari matriks A dimana $x'(t) = Ax(t)$, maka sistem ini adalah stabil.

Berikut akan dijelaskan mengenai analisis keterkontrolan.

2.6.5. Analisis Keterkontrolan

Keterkontrolan sistem bermanfaat dalam menstabilkan sistem. Selain itu, penyelesaian kendali optimal mungkin tidak akan diperoleh jika sistem yang bersangkutan tidak terkontrol.

Jika terdapat persamaan matriks state sebagai berikut :

$$\left. \begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) &= Cx(t) \end{aligned} \right\} \quad (2.10)$$

Teorema 2.1. [9]

Syarat perlu dan cukup sistem terkontrol adalah :

1. $w(0, t_1) = \int_0^{t_1} e^{-A\tau} B B^T e^{-A^T \tau} d\tau$ non- singular
2. Matriks $M_c = (B|AB|A^2B| \dots |A^{n-1}B)$ mempunyai rank yang sama dengan n

Berikut akan dijelaskan mengenai analisis keteramatan.

2.6.6. Analisis Keteramatan

Definisi 2.4. [9]

Bila setiap keadaan awal $y(0)=y_0$ secara tunggal dapat diamati dari setiap pengukuran keluaran sistem dari waktu $t=0$ ke $t=t_1$, maka sistem dikatakan teramati.

Terdapat syarat perlu dan cukup untuk suatu sistem yang teramati, yaitu :

Teorema 2.2. [9]

Syarat perlu dan cukup suatu sistem teramati adalah :

1. Matriks $m(0, t)$ non-singular
2. Matriks keteramatan

$$M_0 = \begin{bmatrix} \bar{C} \\ \bar{C}A \\ \bar{C}A^2 \\ \vdots \\ \bar{C}A^{(n-1)} \end{bmatrix}$$

mempunyai rank sama dengan n.

Berikut akan dijelaskan mengenai Prinsip Minimum Pontryagin.

2.7 Prinsip Minimum Pontryagin (PMP)

Prinsip Minimum Pontryagin adalah metode yang digunakan untuk memperoleh penyelesaian kendali optimal yang sesuai dengan fungsi tujuan. Metode ini mempunyai beberapa tahapan penyelesaian pengendalian optimal yang diuraikan sebagai berikut [9]:

Diberikan persamaan state sebagai berikut :

$$\dot{x} = f(x(t), u(t), t) \quad (2.11)$$

dengan $x(t) \in \mathbb{R}^n$ dan $u(t) \in \mathbb{R}^m$, dan diberikan indeks performansi :

$$J = S(x(t_f), t_f) + \int_{t_o}^{t_f} V(x(t), u(t), t) dt \quad (2.12)$$

nilai kondisi batas $x(t_o) = x_o$ dan $x(t_f) = x_f$ bebas.

Untuk mendapatkan indeks performansi J yang minimal diperlukan syarat cukup yaitu mengkonversi persamaan (2.11) dan (2.12) ke bentuk masalah fungsi Hamiltonian. Dengan langkah-langkah sebagai berikut [9] :

1. Membentuk fungsi Hamiltonian

$$H(x(t), u(t), \lambda(t)) = V(x(t), u(t), t) + \lambda(x(t), u(t), t) \quad (2.13)$$

2. Minimumkan H terhadap semua vektor pengendali $u(t)$, yaitu

$$\left(\frac{\partial H}{\partial u} \right)_* = 0 \quad (2.14)$$

sehingga diperoleh

$$u^*(t) = h(x^*(t), \lambda^*(t), t) \quad (2.15)$$

3. Hasil dari langkah (2) gunakan ke dalam langkah (1) untuk menentukan H^* yang optimal, yaitu :
- $$H^*(x^*(t), h(x^*(t), \lambda^*(t), t), \lambda^*(t), t) = H^*(x^*(t), \lambda^*(t), t) \quad (2.16)$$

4. Menyelesaikan persamaan *state* dan *costate* sebagai berikut:

$$\dot{x}^*(t) = + \left(\frac{\partial H}{\partial x} \right) \text{ dan } \dot{\lambda}^*(t) = - \left(\frac{\partial H}{\partial \lambda} \right) \quad (2.17)$$

dengan kondisi awal x_0 dan kondisi *transversality*. Kondisi batas *transversality* dibedakan menjadi lima tipe berdasarkan perbedaan antara t_f dan state pada waktu dan akhir $(x(t_f))$, antara lain :

- Waktu akhir dan state saat waktu akhir telah ditentukan atau diketahui

$$x(t_0) = x_0, x(t_f) = x_f$$

- Waktu akhir belum ditentukan atau tidak diketahui dan state saat waktu akhir telah ditentukan atau diketahui

$$x(t_0) = x_0, x(t_f) = x_f, \left(H^* + \frac{\partial S}{\partial t} \right)_{t_f}$$

- Waktu akhir telah ditentukan atau diketahui sedangkan state saat waktu akhir belum diketahui atau ditentukan

$$x(t_0) = x_0, \lambda^*(t_f) = \left(\frac{\partial S}{\partial t} \right)_{*t_f}$$

- Waktu akhir belum ditentukan dan state saat akhir belum ditentukan, serta nilainya bergantung pada sesuatu

$$x(t_0) = x_0, x(t_f) = \varphi(t_f)$$

$$\left(H^* + \frac{\partial S}{\partial t} + \left(\left(\frac{\partial S}{\partial t} \right)_* - \lambda^*(t) \right) \varphi(t) \right)_{t_f} = 0$$

- Waktu akhir belum ditentukan dan state akhir belum ditentukan, tapi nilainya tidak bergantung pada sesuatu $yx(t_0) = x_0$

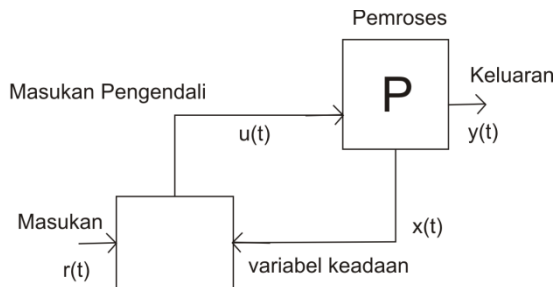
$$\left(H^* + \frac{\partial S}{\partial t}\right)_{t_f} = 0, \left(\left(\frac{\partial S}{\partial t}\right)_* - \lambda^*(t)\right)_{t_f} = 0$$

5. Untuk memperoleh kendali optimal, substitusikan solusi $x^*(t), \lambda^*(t)$ dari langkah (4) ke dalam ekspresi optimal kendali u^* pada langkah (2).

Berikut akan dijelaskan mengenai pengendalian optimal.

2.8 Pengendalian Optimal

Tujuan utama pengendalian optimal adalah untuk menentukan kendali yang akan menyebabkan sistem memenuhi beberapa konstrain fisik, dengan tujuan memaksimalkan atau meminimumkan fungsi tujuan (J) yang sesuai [14]. Berikut merupakan proses kendali.



gambar 2.1 Alur Pengendalian Optimal

Formulasi yang diberikan pada permasalahan pengendalian optimal adalah :

1. Mendiskripsikan model matematika artinya didapatkan metode matematika dari proses terjadinya pengendalian (secara umum dalam bentuk variabel keadaan)

2. Spesifikasi dari fungsi tujuan
3. Menentukan kondisi batas pada keadaan (*state*)

Formulasi pengendalian optimal secara umum adalah sebagai berikut :

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t), t) \quad (2.18)$$

dengan tujuan untuk mencari $u(t)$, dimana $u(t)$ adalah kendala yang digunakan untuk mengoptimalkan fungsi tujuan

$$J(u(t)) = \Phi(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} L(x(t), u(t), t) dt \quad (2.19)$$

dengan x_0 adalah kondisi batas dari $x(t_0)$ dan $x(t_f) = x_f$

Dalam Tugas Akhir ini akan dibahas topik pengendalian optimal pada pengobatan penyakit kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi dengan model yang dipakai adalah kontruksi model dari penelitian nomor [4] dengan menggunakan prinsip Minimum Pontryagin. Berikut akan dijelaskan mengenai metode numerik yang dipakai pada Tugas Akhir ini.

2.9 Metode Runge Kutta Orde 4

Metode Runge Kutta adalah metode pengembangan dari Euler, dimana penyelesaiannya dilakukan bertahap. Diberikan sistem persamaan differensial,

$$\frac{dy}{dt} = f(x, y, t) \quad (2.20)$$

$$\frac{dx}{dt} = g(x, y, t) \quad (2.21)$$

Dengan titik awal $x(t) = x_0$, $y(t) = y_0$ maka penyelesaian integrasinya akan diperoleh [15] :

$$x_{n+1} = x_n + \frac{1}{6} (k_{1,x} + 2k_{2,x} + 2k_{3,x} + k_{4,x}) \quad (2.22)$$

dengan

$$k_{1,x} = hf(t_n, x_n)$$

$$k_{2,x} = hf \left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{k_{1,x}}{2} \right) \quad (2.23)$$

$$k_{3,x} = hf \left(t_n + \frac{h}{2}, x_n + \frac{k_{2,x}}{2} \right)$$

$$k_{4,x} = hf(t_n + h, x_n + k_{3,x})$$

dan

$$y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}(k_{1,y} + 2k_{2,y} + 2k_{3,y} + k_{4,y}) \quad (2.24)$$

dengan

$$k_{1,y} = hf(t_n, y_n)$$

$$k_{2,y} = hf \left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_{1,y}}{2} \right) \quad (2.25)$$

$$k_{3,y} = hf \left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_{2,y}}{2} \right)$$

$$k_{4,y} = hf(t_n + h, y_n + k_{3,y})$$

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian pada Tugas Akhir ini digunakan untuk mengetahui seberapa optimal terapi kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi. Proses pengerjaan terdiri dari 7 tahap.

3.1. Studi Literatur

Pada tahap studi literatur ini dilakukan identifikasi dari permasalahan yang diangkat dalam topik Tugas Akhir ini. Yaitu melakukan optimalisasi terhadap kombinasi dua pengobatan pada penyakit kanker. Antara lain dengan memaksimalkan keefektifan dalam membunuh sel kanker serta meminimalkan efek samping akibat kombinasi dua pengobatan tersebut. Kajian terhadap studi literatur dapat diperoleh dari artikel, jurnal penelitian, buku dan lainnya.

3.2. Mengkaji Perilaku Sistem

Di tahap ini, akan dikaji tentang perilaku sistem berdasarkan pada model matematika pada pengobatan penyakit kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi yaitu dengan menganalisis titik kestabilan dan sistem dengan mencari titik setimbang terlebih dahulu dan dilakukan pelinieran dengan menggunakan metode Deret Taylor. Untuk keterkontrolan didapat dengan membentuk matriks keterkontrolan dan untuk keteramatan didapat dengan membentuk matriks keteramatan kemudian menentukan jumlah rank dari matriks yang terbentuk.

3.3. Penentuan Fungsi Tujuan

Pada tahap selanjutnya yaitu penentuan fungsi tujuan model matematika dari pengobatan penyakit kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi

3.4. Penyelesaian Pengendalian Optimal

Pada tahap ini, langkah-langkah yang harus dilakukan pada Prinsip Minimum Pontryagin adalah sebagai berikut :

- i. Menentukan bentuk fungsi Hamilton
- ii. Mencari persamaan *state* dan *costate*
- iii. Menentukan kondisi batas
- iv. Mencari kendali optimal
- v. Melakukan simulasi dan analisisnya

3.5. Simulasi dan Analisis Hasil Simulasi

Dalam tahap ini dilakukan simulasi hasil menggunakan program MATLAB 2013 dengan memanfaatkan hasil penyelesaian numerik dari persamaan *state*, *costate*, persamaan pengendali optimal dan kondisi batas yang harus dipenuhi.

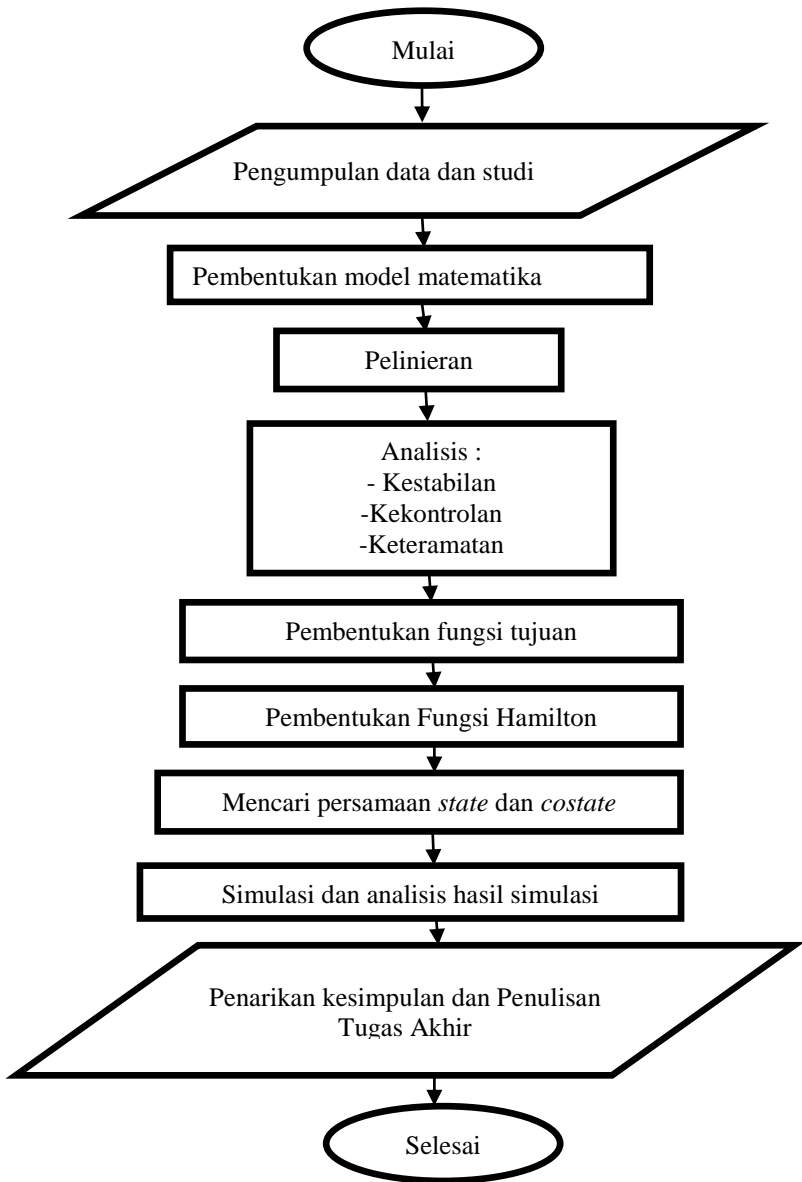
3.6. Penarikan Kesimpulan dan Pemberian Kritik Saran

Selanjutnya dilakukan penarikan kesimpulan beserta pemberian kritik dan saran sebagai acuan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

3.7. Penulisan Tugas Akhir

Pada tahap ini meliputi hasil kajian pada permasalahan yang dibahas dalam bentuk laporan Tugas Akhir.

Berikut adalah diagram alur pengerjaan Tugas Akhir yang ditunjukkan pada Gambar 3.1



Gambar 3.1 Alur Pengerjaan Tugas Akhir

BAB IV

ANALISIS DAN PEMBAHASAN

Dalam bab ini akan dibahas analisis perilaku sistem dan pengendalian optimal model pengobatan penyakit kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi yang meliputi analisis kestabilan, analisis keterkontrolan, analisis keteramatan dan pengendalian optimal dengan menggunakan metode Prinsip Minimum Pontryagin (PMP) dan hasilnya disimulasikan dengan aplikasi MATLAB 2013.

4.1 Kontruksi Model

Pada subbab ini akan dijelaskan alur pembentukan model baru dari hasil pengembangan model penelitian [4] yang kemudian akan dianalisis sistemnya.

Untuk model awal yang dipakai dalam model ini adalah model penelitian [3]. Dari model tersebut akan dikonstruksi sesuai dengan tujuan penelitian. Tujuan dalam mengkonstruksi model adalah untuk menunjukkan pengaruh kombinasi pengobatan penyakit kanker dengan *cryosurgery* dan imunoterapi sedangkan model awal yang terbentuk hanya model pengobatan kanker menggunakan imunoterapi. Jadi diperlukan tambahan parameter yang merepresentasikan dampak adanya terapi *cryosurgery* sebagai berikut :

Karena adanya penurunan jumlah sel kanker akibat pengaruh pengobatan *cryosurgery* didapat parameter :

$$-YCrM$$

Dengan adanya pengaruh pengobatan *cryosurgery* yang berdampak pada kerusakan sel normal maka didapat parameter :

$$-c_5NCr$$

Dengan adanya pengaruh sel kanker yang merusak sel normal maka didapat parameter :

$$-c_8NM$$

Model matematika yang mempresentasikan sel normal dalam tubuh yang terinfeksi kanker dan belum mendapatkan pengobatan adalah :

$$\frac{dN}{dt} = r_2N(1 - b_3N) - c_6N$$

Parameter yang merepresentasikan interaksi antara sel kanker yang terkena radiasi *cryosurgery* dengan interleukin dalam tubuh akan menghasilkan antigen yang akan menambah populasi sel $CD8^+T$ adalah :

$$+c_7CrMI$$

Sehingga terdapat 5 parameter baru yang terbentuk untuk ditambahkan ke model awal.

Sehingga model baru yang terbentuk adalah sebagai berikut :

$$\frac{dN}{dt} = r_2N(1 - b_3N) - c_5NCr - c_8NM - c_6N \quad (4.1)$$

$$\frac{dh}{dt} = a_0 + b_0Dh \left(1 - \frac{h}{f_0}\right) - c_0h \quad (4.2)$$

$$\frac{dC}{dt} = a_1 + b_1I(M + D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1C + C_7CrMI \quad (4.1)$$

$$\frac{dM}{dt} = b_2M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right) - d_2MC - \gamma CrM \quad (4.4)$$

$$\frac{dI}{dt} = b_4Dh - e_4IC - c_4I \quad (4.5)$$

$$\frac{dD}{dt} = -d_3DC + u \quad (4.6)$$

N adalah sel normal, h dan D masing – masing adalah $CD4^+T$ dan sel dendritik, kombinasi keduanya berfungsi mengaktifkan $CD8^+T$ yaitu C . Fungsi $CD8^+T$ yaitu menghancurkan sel kanker (M). Dan I adalah interleukin-2 yang diproduksi oleh $CD4^+T$ dan berfungsi untuk mengaktifkan $CD8^+T$

Berikut adalah tabel dari nilai parameter dan variabel keadaan yang digunakan,

Tabel 4.1

Nilai Parameter		
Parameter	Deskripsi	Nilai per sel
a_o	Laju pertumbuhan $CD4^+T$	10^{-4}
b_o	Laju proliferasi $CD4^+T$	10^{-1}
c_o	Laju kematian $CD4^+T$	0.005
f_o	Kapasitas bawaan $CD4^+T$	1
a_1	Laju pertumbuhan $CD8^+T$	10^{-4}
b_1	Laju proliferasi $CD8^+T$	10^{-2}
c_1	Laju kematian $CD8^+T$	0.005
f_1	Kapasitas bawaan $CD8^+T$	1
b_2	Proporsi sel tumor	0.02
d_2	Pembunuh tumor oleh $CD8^+T$	0.1
f_2	Kapasitas bawaan tumor	1
d_3	Kapasitas $CD8^+T$ dalam membunuh sel dendritik	0.1
b_4	IL-2 memproduksi $CD4^+T$	10^{-2}
c_4	Tingkat degradasi IL-2	10^{-2}
c_5	Laju kematian sel normal karena pengaruh cryosurgery	0.9
c_6	Laju kematian alami sel normal	0.005
e_4	Tingkat serapan IL-2 oleh CD8 T	10^{-7}
b_3	Kapasitas bawaan alami sel normal	0.81
r_2	Laju pertumbuhan alami sel normal	1.0

γ	Proporsi dosis cryoprobe	0.9
c_7	Laju pertumbuhan antigen	0.00000011
c_8	Laju kerusakan sel normal karena pengaruh kanker	1.0
Variabel Keadaan		
N	Sel normal	
H	Sel $CD4^+T$	
C	Sel $CD8^+T$	
M	Sel kanker	
I	Interleukin-2	
D	Sel dendritik	

untuk selanjutnya akan dianalisis kestabilan, kekontrolan dan keteramatan serta penyelesaian dengan kendali optimal dari model baru yang terbentuk

4.2 Analisis Perilaku Sistem Pada Model Pengobatan Penyakit Kanker Dengan Mengombinasikan *Cryosurgery* dan Imunoterapi

Pada analisis dinamik dibawah ini yang akan dibahas yaitu menentukan titik kesetimbangan, analisa kestabilan, analisa kekontrolan dan analisa keteramatan.

4.2.1 Menentukan Titik Setimbang

Titik setimbang model pengobatan kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi didapat dari persamaan (4.1) – (4.6) saat bernilai nol, dan dapat dinyatakan sebagai $\bar{E} = (\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})$. Diasumsikan bahwa $D = I = 0$ dimana secara biologis menyatakan bahwa tidak terdapat respon spesifik imun pada titik setimbang. Dari persamaan (4.2) didapatkan :

$$\begin{aligned}
\frac{dh}{dt} &= 0 \\
a_0 + b_0 D h \left(1 - \frac{h}{f_0}\right) - c_0 h &= 0 \\
a_0 + b_0(0) h \left(1 - \frac{h}{f_0}\right) - c_0 h &= 0 \\
a_0 - c_0 h &= 0 \\
h &= \frac{a_0}{c_0} \\
\bar{h} &= \frac{a_0}{c_0}
\end{aligned} \tag{4.7}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dC}{dt} &= 0 \\
a_1 + b_1 I(M + D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1 C + C_7 CrMI &= 0 \\
a_1 + b_1(0)(M + 0)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1 C + C_7 CrM(0) &= 0 \\
a_1 - c_1 C &= 0 \\
C &= \frac{a_1}{c_1} \\
\bar{C} &= \frac{a_1}{c_1}
\end{aligned} \tag{4.8}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dM}{dt} &= 0 \\
b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right) - d_2 MC - \gamma CrM &= 0 \\
M \left(b_2 - b_2 \frac{M}{f_2} - d_2 C - \gamma Cr\right) &= 0 \\
M &= 0 \\
\bar{M} &= 0
\end{aligned} \tag{4.9}$$

atau

$$b_2 - d_2 C - \gamma Cr = b_2 \frac{M}{f_2}$$

Subtitusikan titik (4.8) ke titik (4.9) sehingga didapat

$$\begin{aligned}
M &= b_2 \frac{f_2}{b_2} - d_2 \frac{a_1 f_2}{c_1 b_2} - \gamma Cr \frac{f_2}{b_2} \\
\bar{M} &= b_2 \frac{f_2}{b_2} - d_2 \frac{a_1 f_2}{c_1 b_2} - \gamma Cr \frac{f_2}{b_2}
\end{aligned} \tag{4.10}$$

Karena $\bar{M} = 0$ menyatakan bahwa tidak ada populasi sel kanker dalam tubuh, sehingga yang titik kesetimbangan yang dipakai adalah titik (4.10)

$$\begin{aligned}
\frac{dN}{dt} &= 0 \\
r_2 N(1 - b_3 N) - c_5 N Cr - c_8 NM - c_6 N &= 0 \\
N(r_2 - r_2 b_3 N - c_5 Cr - c_8 M - c_6) &= 0 \\
N &= 0 \\
\bar{N} &= 0 \text{ atau}
\end{aligned} \tag{4.11}$$

$$r_2 - c_5 Cr - c_8 M - c_6 = r_2 b_3 N$$

Subtitusikan titik (4.10) ke titik (4.11) sehingga didapat

$$\begin{aligned}
N &= \frac{r_2 - c_5 Cr - c_8 (b_2 \frac{f_2}{b_2} - d_2 \frac{a_1 f_2}{c_1 b_2} - \gamma Cr \frac{f_2}{b_2}) - c_6}{r_2 b_3} \\
\bar{N} &= \frac{r_2 - c_5 Cr - c_8 (b_2 \frac{f_2}{b_2} - d_2 \frac{a_1 f_2}{c_1 b_2} - \gamma Cr \frac{f_2}{b_2}) - c_6}{r_2 b_3}
\end{aligned} \tag{4.12}$$

Berdasarkan titik (4.7), (4.8), (4.10), (4.11) dan (4.12) diperoleh 2 titik kesetimbangan yaitu :

$$\bar{E}_1 = \left(0, \frac{a_0}{c_0}, \frac{a_1}{c_1}, b_2 \frac{f_2}{b_2} - d_2 \frac{a_1 f_2}{c_1 b_2} - \gamma Cr \frac{f_2}{b_2}, 0, 0 \right)$$

dan

$$\begin{aligned}
\bar{E}_2 &= \left(\frac{r_2 - c_5 Cr - c_8 (b_2 \frac{f_2}{b_2} - d_2 \frac{a_1 f_2}{c_1 b_2} - \gamma Cr \frac{f_2}{b_2}) - c_6}{r_2 b_3}, \frac{a_0}{c_0}, \frac{a_1}{c_1}, b_2 \frac{f_2}{b_2} - \right. \\
&\quad \left. d_2 \frac{a_1 f_2}{c_1 b_2} - \gamma Cr \frac{f_2}{b_2}, 0, 0 \right)
\end{aligned}$$

Selanjutnya akan dianalisis kestabilan pada kedua titik kesetimbangan yang didapat.

4.2.2 Analisis Kestabilan

Model pengobatan kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi pada persamaan (4.1)-(4.6) adalah sistem non liner sehingga sebelum menganalisis kestabilan sistem dilakukan pelinieran di sekitar titik setimbangnya dengan membentuk matriks Jacobian.

Berdasarkan persamaan (2.4) pada subbab 2.6.2, analisis kestabilan model tersebut dilakukan dengan pendekatan Deret Taylor pada lampiran 4 sehingga dapat diperoleh matriks sebagai berikut:

$$J = \begin{pmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \bar{\bar{N}} \\ \bar{\bar{h}} \\ \bar{\bar{C}} \\ \bar{\bar{M}} \\ \bar{\bar{I}} \\ \bar{\bar{D}} \end{pmatrix} \quad (4.13)$$

dengan pendefinisian,

$$\bar{\bar{N}} = N - \bar{N}$$

$$\bar{\bar{h}} = h - \bar{h}$$

$$\bar{\bar{C}} = C - \bar{C}$$

$$\bar{\bar{M}} = M - \bar{M}$$

$$\bar{\bar{I}} = I - \bar{I}$$

$$\bar{\bar{D}} = D - \bar{D}$$

dengan memisalkan,

$$Q_{11} = r_2 N - 2r_2 b_3 N - c_5 C r - c_8 M - c_6$$

$$Q_{14} = -c_8 N$$

$$Q_{22} = b_0 D - \frac{2b_0 D h}{f_0} - c_0$$

$$Q_{26} = b_0 h - b_0 \frac{h^2}{f_0}$$

$$Q_{33} = b_1 I M - 2 \frac{b_1 I M C}{f_1} + b_1 I D - 2 \frac{b_1 I D C}{f_1} - c_1$$

$$Q_{34} = b_1 I C - \frac{b_1 I C^2}{f_1} + C_7 C r I$$

$$Q_{35} = b_1 C M - \frac{b_1 M C^2}{f_1} + b_1 C D - \frac{b_1 D C^2}{f_1} + C_7 C r M$$

$$Q_{36} = b_1 C I - \frac{b_1 I C^2}{f_1}$$

$$Q_{43} = -d_2 M$$

$$Q_{44} = b_2 - 2 \frac{b_2 M}{f_2} - d_2 C - \gamma C r$$

$$Q_{52} = b_4 D$$

$$Q_{53} = -e_4 I$$

$$Q_{55} = -e_4 C - c_4$$

$$Q_{56} = b_4 h$$

$$Q_{63} = -d_3 D$$

$$Q_{66} = -d_3 C$$

kemudian dimasukkan nilai parameter dan titik kestabilan $\overline{E_1}$ akan didapat :

$$Q_{11} = 0,52 - 41,4 C r$$

$$Q_{14} = 0$$

$$Q_{22} = -0,005$$

$$Q_{26} = 0,00196$$

$$Q_{33} = -0,005$$

$$Q_{34} = 0$$

$$Q_{35} = -0,000097 + 0,00794 C r + 0,00000445 C r^2$$

$$Q_{36} = 0$$

$$Q_{43} = 0,072 - 4,05 C r$$

$$Q_{44} = 0,0468 - 2,52 C r$$

$$Q_{52} = 0$$

$$Q_{53} = 0$$

$$Q_{55} = -0,01$$

$$Q_{56} = 0,0002$$

$$Q_{63} = 0$$

$$Q_{66} = -0,002$$

kemudian dimasukkan nilai parameter dan titik kestabilan \bar{E}_2 akan didapat :

$$Q_{11} = 0,6 - 75,13Cr$$

$$Q_{14} = -54,4Cr + 0,12346$$

$$Q_{22} = -0,005$$

$$Q_{26} = 0,00196$$

$$Q_{33} = -0,005$$

$$Q_{34} = 0$$

$$Q_{35} = -0,000097 + 0,00794Cr + 0,00000445Cr^2$$

$$Q_{36} = 0$$

$$Q_{43} = 0,072 - 4,05Cr$$

$$Q_{44} = 0,0468 - 2,52Cr$$

$$Q_{52} = 0$$

$$Q_{53} = 0$$

$$Q_{55} = -0,01$$

$$Q_{56} = 0,0002$$

$$Q_{63} = 0$$

$$Q_{66} = -0,002$$

Untuk mencari kestabilan sistem pada model non linier dapat digunakan matriks jacobian pada persamaan (4.13) di sekitar titik kesetimbangan \bar{E} . Selanjutnya dicari persamaan karakteristik dari matriks Jacobi tersebut dengan menggunakan $|J(f(\bar{E})) - \lambda I| = 0$ sehingga,

$$\begin{vmatrix} Q_{11} - \lambda & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} - \lambda & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} - \lambda & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} - \lambda & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

kemudian diselesaikan determinan diatas, maka akan diperoleh persamaan karakteristik dari matriks Jacobian (4.14) yang dapat ditulis sebagai berikut :

$$X_1\lambda^6 + X_2\lambda^5 + X_3\lambda^4 + X_4\lambda^3 + X_5\lambda^2 + X_6\lambda^1 + X_7 = 0$$

dimana X_1, X_2, \dots, X_6 adalah koefisien dari akar-akar karakteristik model (4.1)-(4.6) yang berisi perkalian antar parameter dan variabel. Uraian persamaan karakteristik dapat dilihat pada lampiran 5.

Selanjutnya dimasukkan titik kesetimbangan $\overline{E_1}$ serta $Cr = 0,001$ pada semua nilai Q maka akan diperoleh :

$$X_1 = 1$$

$$X_2 = 0,094$$

$$X_3 = 1,87 \times 10^{-3}$$

$$X_4 = 3,3 \times 10^{-5}$$

$$X_5 = 1,92 \times 10^{-7}$$

$$X_6 = 4,97 \times 10^{-10}$$

$$X_7 = 4,7 \times 10^{-13}$$

Pada tugas akhir ini digunakan rumus Routh-Hurwitz berdasarkan persamaan (2.10) sehingga didapat :

Tabel 4.2 : Routh-Hurwitz Model Penyakit Kanker

λ^6	1	$1,87 \times 10^{-3}$	$1,92 \times 10^{-7}$	$4,7 \times 10^{-13}$
λ^5	0,094	$3,3 \times 10^{-5}$	$4,97 \times 10^{-10}$	0
λ^4	a_1	a_2	a_3	0
λ^3	b_1	b_2	0	0
λ^2	c_1	c_2	0	0
λ^1	d_1	0	0	0
λ^0	e_1	0	0	0

dengan :

$$a_1 = 1,5 \times 10^{-3}$$

$$a_2 = 1,86 \times 10^{-7}$$

$$a_3 = c_2 = e_1 = 4,7 \times 10^{-13}$$

$$b_1 = 2,15 \times 10^{-5}$$

$$b_2 = 4,67 \times 10^{-10}$$

$$c_1 = 1,5 \times 10^{-7}$$

$$d_1 = 4 \times 10^{-10}$$

Selanjutnya dimasukkan titik kesetimbangan $\overline{E_2}$ serta $Cr = 0,01$ pada semua nilai Q maka akan diperoleh :

$$X_1 = 1$$

$$X_2 = 0,365$$

$$X_3 = 5,7 \times 10^{-3}$$

$$X_4 = 1,23 \times 10^{-4}$$

$$X_5 = 6,67 \times 10^{-7}$$

$$X_6 = 1,66 \times 10^{-9}$$

$$X_7 = 1,5 \times 10^{-12}$$

kemudian digunakan rumus Routh-Hurwitz berdasarkan persamaan (2.10) maka

Tabel 4.3 : Routh-Hurwitz Model Penyakit Kanker

λ^6	1	$5,7 \times 10^{-3}$	$6,67 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-12}$
λ^5	0,365	$1,23 \times 10^{-4}$	$1,66 \times 10^{-9}$	0
λ^4	a_1	a_2	a_3	0
λ^3	b_1	b_2	0	0
λ^2	c_1	c_2	0	0
λ^1	d_1	0	0	0
λ^0	e_1	0	0	0

dengan :

$$a_1 = 5,4 \times 10^{-3}$$

$$a_2 = 3,8 \times 10^{-7}$$

$$a_3 = c_2 = e_1 = 0$$

$$b_1 = 7 \times 10^{-5}$$

$$b_2 = 3,8 \times 10^{-10}$$

$$c_1 = 3,5 \times 10^{-7}$$

$$d_1 = 3,8 \times 10^{-10}$$

Dari hasil yang didapat disimpulkan bahwa titik kesetimbangan $\overline{E_1}$ dengan nilai $Cr = 0,001$ dan titik kesetimbangan $\overline{E_2}$ dengan nilai $Cr = 0,01$ bersifat stabil asimtotik karena semua baris pada kolom pertama tidak berubah tanda. Hal ini merepresentasikan bahwa sel kanker pada tubuh dapat ditekan pertumbuhan dengan diberikan pengobatan *cryosurgery* dengan berbeda perlakuan pada setiap titik kesetimbangan.

Uraian lengkap mengenai kestabilan dapat dilihat pada lampiran 4 kemudian dilakukan analisis keterkontrolan.

4.2.3 Analisis Keterkontrolan

Untuk menganalisis keterkontrolan sistem tersebut maka diperlukan sistem dinamik yang sudah dilinerkan. Dengan menggunakan matriks Jacobian di sekitar titik setimbang pada persamaan (4.13) dan memisalkan matriks \bar{A} sebagai berikut :

$$\bar{A} = \begin{pmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{pmatrix}$$

dan matriks \bar{B} sebagai berikut :

$$\bar{B} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial Cr} & \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial u} \\ \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial Cr} & \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial u} \\ \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial Cr} & \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial u} \\ \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial Cr} & \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial u} \\ \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial Cr} & \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial u} \\ \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial Cr} & \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -c_5 N & 0 \\ 0 & 0 \\ c_7 M I & 0 \\ -\gamma M & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} B_{11} & 0 \\ 0 & 0 \\ B_{31} & 0 \\ B_{41} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & B_{62} \end{bmatrix} \quad (4.14)$$

Matriks kekontrolan M_c dapat disusun sebagai berikut :

$$M_c = (\bar{B} | \bar{A}\bar{B} | \bar{A}^2\bar{B} | \bar{A}^3\bar{B} | \bar{A}^4\bar{B} | \bar{A}^5\bar{B})$$

Sehingga matriks M_c dapat disusun sebagai berikut:

$M_c =$

$$\begin{bmatrix} B_{11} & 0 & C_{11} & 0 & D_{11} & 0 & E_{11} & E_{12} & F_{11} & F_{12} & G_{11} & G_{12} \\ 0 & 0 & 0 & C_{22} & D_{21} & D_{22} & E_{21} & E_{22} & F_{21} & F_{22} & G_{21} & G_{22} \\ B_{31} & 0 & C_{31} & C_{32} & D_{31} & D_{32} & E_{31} & E_{32} & F_{31} & F_{32} & G_{31} & G_{32} \\ B_{41} & 0 & C_{41} & 0 & D_{41} & D_{42} & E_{41} & E_{42} & F_{41} & F_{42} & G_{41} & G_{42} \\ 0 & 0 & C_{51} & C_{52} & D_{51} & D_{52} & E_{51} & E_{52} & F_{51} & F_{52} & G_{51} & G_{52} \\ 0 & B_{62} & C_{61} & C_{62} & D_{61} & D_{62} & E_{61} & E_{62} & F_{61} & F_{62} & G_{61} & G_{62} \end{bmatrix}$$

Berdasarkan **Teorema 2.2** dan matriks kontrol yang didapat diatas dan memasukkan titik kesetimbangan \bar{E}_1 dan \bar{E}_2 beserta nilai parameter pada matriks M_c , akan diperoleh rank matriks M_c sama dengan dimensi matriks \bar{A} yaitu 6 pada titik kesetimbangan \bar{E}_2 dan diperoleh rank matriks M_c tidak sama dengan dimensi matriks \bar{A} pada titik kesetimbangan \bar{E}_1 . Dimana rank adalah jumlah maksimum dari vektor baris atau kolom yang linier independen, ditunjukkan dengan melakukan operasi baris elementer sedemikian hingga tidak terdapat baris atau kolom yang bernilai nol. Oleh karena itu sistem dinamik dari model pengobatan kanker bersifat terkontrol hanya pada titik kesetimbangan \bar{E}_2 . Sistem yang terkontrol merupakan syarat untuk menyelesaikan kendali optimal. Uraian lengkap mengenai keterkontrolan dan perkalian matriks dari elemen matriks M_c dapat dilihat pada lampiran 5. Selanjutnya dilakukan analisis keteramatan.

4.2.4 Analisis keteramatan

Sama seperti analisis kontrol, untuk melakukan analisis keteramatan diperlukan sistem dinamik yang telah dilinierkan menggunakan Jacobian dan memisalkan matriks \bar{A} sebagai berikut :

$$\bar{A} = \begin{pmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{pmatrix}$$

Bentuk matriks keteramatan sebagai berikut :

$$M_o = \begin{bmatrix} \bar{C} \\ \bar{C}A \\ \bar{C}A^2 \\ \bar{C}A^3 \\ \bar{C}A^4 \\ \bar{C}A^5 \end{bmatrix}$$

dan matriks \bar{C} diperoleh berdasarkan fungsi tujuan pada penelitian ini adalah $J = \min(M_{t_f})$. Sehingga dibentuk matriks \bar{C} sebagai berikut :

$$\bar{C} = (0 \quad 0 \quad 0 \quad 1 \quad 0 \quad 0) \begin{pmatrix} N \\ h \\ C \\ M \\ I \\ D \end{pmatrix}$$

Sehingga matriks M_o dapat disusun sebagai berikut:

$$M_o = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & w_1 & w_2 & w_3 & w_4 \\ 0 & i_1 & i_2 & i_3 & i_4 & i_5 \\ 0 & K_1 & K_2 & K_3 & K_4 & K_5 \\ 0 & L_1 & L_2 & L_3 & L_4 & L_5 \end{bmatrix}$$

Berdasarkan matriks keteramatan yang didapat diatas dan dengan memasukkan titik kesetimbangan \bar{E}_1 dan \bar{E}_2 serta nilai parameter pada matriks M_o akan diperoleh rank matriks $M_o = 5$,

menunjukkan bahwa rank matriks tidak sama dengan dimensi matriks \bar{A} yang berjumlah 6. Dimana penjelasan rank pada matriks keteramatan sama dengan matriks keterkontrolan. Oleh karena itu sistem dinamik dari model pengobatan kanker bersifat tidak teramati. Uraian lengkap mengenai keteramatan dan perkalian matriks dari elemen matriks M_O dapat dilihat pada lampiran 6 kemudian dilakukan simulasi numerik pada pengendalian optimal untuk meminimalkan ukuran sel kanker.

4.3 Simulasi Numerik

Pada bab ini dilakukan kendali optimal model pengobatan kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi menggunakan prinsip minimum Pontryagin dilakukan juga penyelesaian numeriknya menggunakan metode Runge-Kutta untuk menganalisis hasil simulasi.

Kendali optimal bertujuan untuk meminimalkan ukuran sel kanker dengan kombinasi pengobatan *cryosurgery* dan imunoterapi menggunakan prinsip minimum pontryagin pada persamaan (4.1) – (4.6) dengan langkah – langkah sebagai berikut :

1. Membentuk fungsi tujuan

Berdasarkan tujuan dari Tugas Akhir ini yaitu meminimalkan ukuran sel kanker M dengan pengoptimalan kombinasi pengobatan *cryosurgery* (Cr) dan imunoterapi (u) sehingga didapat fungsi tujuan sebagai berikut :

$$J = (Cr, u) = \int_{t_0}^{t_f} \left(M + \frac{Y}{2} u(t)^2 + \frac{R}{2} Cr(t)^2 \right) dt$$

Dengan Y dan R adalah bobot yang berkorelasi dengan biaya masing – masing pengobatan. Langkah awal menyelesaikan fungsi tujuan yaitu dengan membentuk fungsi Hamilton

2. Langkah langkah penyelesaian :

1) Membentuk fungsi Hamilton

$$\begin{aligned}
 H(N, h, C, M, I, D, u, Cr, \lambda) &= \left(M + \frac{Y}{2} u(t)^2 + \right. \\
 &\quad \left. = \frac{R}{2} Cr(t)^2 \right) + \sum_{i=1}^6 \lambda_i f_i \\
 H &= \left(M + \frac{Y}{2} u(t)^2 + \frac{R}{2} Cr(t)^2 \right) + \lambda_1 (r_2 N (1 - \\
 &\quad b_3 N) - c_5 N C r - c_8 N M - c_6 N) + \lambda_2 \left(a_0 + \right. \\
 &\quad \left. b_0 D h \left(1 - \frac{h}{f_0} \right) - c_0 h \right) + \lambda_3 \left(a_1 + b_1 I (M + D) C \left(1 - \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. \frac{C}{f_1} \right) - c_1 C + C_7 C r M I \right) + \lambda_4 \left(b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2} \right) - d_2 M C - \right. \\
 &\quad \left. \gamma C r M \right) + \lambda_5 (b_4 D h - e_4 I C - c_4 I) + \lambda_6 (-d_3 D C + u)
 \end{aligned}$$

2) Menentukan $u(t)$ dan $Cr(t)$ supaya H maksimum

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0$$

$$\frac{\partial H}{\partial u} = Y u(t) + \lambda_6 = 0$$

$$u(t)^* = -\frac{\lambda_6}{Y}$$

$$\frac{\partial H}{\partial Cr} = 0$$

$$\frac{\partial H}{\partial Cr} = -\lambda_1 c_5 N + \lambda_3 c_7 M I - \lambda_4 M \gamma + R Cr(t) = 0$$

$$Cr(t)^* = \frac{\lambda_1 c_5 N - \lambda_3 c_7 M I + \lambda_4 M \gamma}{R}$$

Karena nilai kontrolnya terbatas yaitu $0 < u(t) \leq 1$ dan $0 < Cr(t) \leq 1$ maka didapat :

$$u : [0, 1]$$

$$Cr : [0, 1]$$

$$u_{max} = \min \left\{ 1, \max \left(0, -\frac{\lambda_6}{Y} \right) \right\}$$

$$Cr_{max} = \min \left\{ 1, \max \left(0, \frac{\lambda_1 c_5 N - \lambda_3 c_7 M I + \lambda_4 M Y}{R} \right) \right\}$$

Kemudian untuk menunjukkan bahwa H mempunyai nilai minimum di $u(t)$ dan $Cr(t)$ akan diuji turunan kedua sebagai berikut :

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} = Y > 0$$

$$\frac{\partial^2 H}{\partial Cr^2} = R > 0$$

Terbukti bahwa H mempunyai nilai minimum di $u(t)$ dan $Cr(t)$ karena semua nilai turunan kedua H bernilai positif.

3) Penentuan H yang optimal

Dengan mensubstitusikan $u(t)^*$ dan $Cr(t)^*$ pada persamaan Hamiltonian sehingga didapat :

$$\begin{aligned} H^* = & \left(M + \frac{\gamma}{2} u(t)^2 + \frac{R}{2} Cr(t)^2 \right) + \lambda_1 (r_2 N (1 - \\ & b_3 N) - c_5 N \min\{1, \max(0, Cr(t))\} - c_8 N M - \\ & c_6 N) + \lambda_2 \left(a_0 + b_0 D h \left(1 - \frac{h}{f_0} \right) - c_0 h \right) + \lambda_3 \left(a_1 + \right. \\ & b_1 I (M + D) C \left(1 - \frac{c}{f_1} \right) - c_1 C + \\ & C_7 M I \min\{1, \max(0, Cr(t))\} \left. \right) + \lambda_4 \left(b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2} \right) - \right. \\ & d_2 M C - \gamma M \min\{1, \max(0, Cr(t))\} \left. \right) + \\ & \lambda_5 (b_4 D h - e_4 I C - c_4 I) + \lambda_6 (-d_3 D C + \\ & \min\{1, \max(0, u(t))\}) \end{aligned}$$

4) Mencari penyelesaian persamaan state dan costate untuk mendapatkan sistem yang optimal.

a. Penyelesaian state

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H^*}{\partial \lambda_1} &= r_2 N \left(1 - b_3 N \right) - c_5 N \min\{1, \max(0, Cr(t))\} - c_8 N M - c_6 N \\
\frac{\partial H^*}{\partial \lambda_2} &= a_0 + b_0 D h \left(1 - \frac{h}{f_0} \right) - c_0 h \\
\frac{\partial H^*}{\partial \lambda_3} &= a_1 + b_1 I (M + D) C \left(1 - \frac{C}{f_1} \right) - c_1 C + C_7 M I \min\{1, \max(0, Cr(t))\} \\
\frac{\partial H^*}{\partial \lambda_4} &= b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2} \right) - d_2 M C - \gamma M \min\{1, \max(0, Cr(t))\} \\
\frac{\partial H^*}{\partial \lambda_5} &= b_4 D h - e_4 I C - c_4 I \\
\frac{\partial H^*}{\partial \lambda_6} &= -d_3 D C + \min\{1, \max(0, u(t))\}
\end{aligned}$$

b. Penyelesaian costate

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \lambda_1}{\partial t} &= -\frac{\partial H^*}{\partial N} \\
&= -\left[\lambda_1 r_2 - 2\lambda_1 r_2 b_3 N - \lambda_1 c_5 \min\{1, \max(0, Cr(t))\} - c_8 \lambda_1 M - c_6 \lambda_1 \right] \\
\frac{\partial \lambda_2}{\partial t} &= -\frac{\partial H^*}{\partial h} = -\left[\lambda_2 b_0 D - \frac{2\lambda_2 b_0 D h}{f_0} - \lambda_2 c_0 + \lambda_5 b_4 D \right] \\
\frac{\partial \lambda_3}{\partial t} &= -\frac{\partial H^*}{\partial C} = -\left[\lambda_3 b_1 I M - \frac{2\lambda_3 b_1 I M C}{f_1} + \lambda_3 b_1 I D - \frac{2\lambda_3 b_1 I D C}{f_1} - \lambda_3 c_1 - \lambda_4 d_2 M - \lambda_5 e_4 I - \lambda_6 d_3 C \right] \\
\frac{\partial \lambda_4}{\partial t} &= -\frac{\partial H^*}{\partial M} = -\left[1 - \lambda_1 c_8 N + \lambda_3 b_1 I C - \frac{\lambda_3 b_1 I C^2}{f_1} + \lambda_3 c_7 I \min\{1, \max(0, Cr(t))\} + \lambda_4 b_2 - \frac{2\lambda_4 b_2 M}{f_2} - \lambda_4 d_2 C - \lambda_4 \gamma \min\{1, \max(0, Cr(t))\} \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial \lambda_5}{\partial t} &= -\frac{\partial H^*}{\partial I} = -\left[\lambda_3 b_1 MC - \frac{\lambda_3 b_1 MC^2}{f_1} + \lambda_3 b_1 DC - \right. \\ &\quad \left. \frac{\lambda_3 b_1 DC^2}{f_1} + \lambda_3 c_7 M \min\{1, \max(0, Cr(t))\} - \right. \\ &\quad \left. \lambda_5 e_4 C - \lambda_5 c_4\right] \\ \frac{\partial \lambda_6}{\partial t} &= -\frac{\partial H^*}{\partial D} = -\left[\lambda_2 b_0 h - \frac{\lambda_2 b_0 h^2}{f_0} + \lambda_3 b_1 IC - \right. \\ &\quad \left. \frac{\lambda_3 b_1 IC^2}{f_1} + \lambda_5 b_4 h - \lambda_6 d_3 C\right]\end{aligned}$$

Kemudian dilakukan penyelesaian numerik menggunakan metode Runge-Kutta. Penyelesaian numerik pada Tugas Akhir ini menggunakan metode Runge-Kutta orde empat karena metode ini mempunyai galat yang kecil. Yang akan diselesaikan secara numerik yaitu persamaan *state* dan *costate* yang diperoleh dari pembahasan sebelumnya. Karena pada *state* diketahui nilai awal maka persamaan *state* diselesaikan menggunakan metode *forward sweep*. Sedangkan untuk persamaan *costate* diketahui nilai akhir maka persamaan *costate* diselesaikan menggunakan metode *backward sweep*.

Langkah 1 :

Menyelesaikan persamaan state dan costate.

- State

$$\vec{N} = (N_1, N_2, \dots, N_{1+n})$$

$$\vec{h} = (h_1, h_2, \dots, h_{1+n})$$

$$\vec{C} = (C_1, C_2, \dots, C_{1+n})$$

$$\vec{M} = (M_1, M_2, \dots, M_{1+n})$$

$$\vec{I} = (I_1, I_2, \dots, I_{1+n})$$

$$\vec{D} = (D_1, D_2, \dots, D_{1+n})$$

- Costate

$$\vec{\lambda}_1 = (\lambda_{1,1}, \lambda_{1,2}, \dots, \lambda_{1,n+1})$$

$$\vec{\lambda}_2 = (\lambda_{2,1}, \lambda_{2,2}, \dots, \lambda_{2,n+1})$$

$$\vec{\lambda}_3 = (\lambda_{3,1}, \lambda_{3,2}, \dots, \lambda_{3,n+1})$$

$$\vec{\lambda}_4 = (\lambda_{4,1}, \lambda_{4,2}, \dots, \lambda_{4,n+1})$$

$$\vec{\lambda}_5 = (\lambda_{5,1}, \lambda_{5,2}, \dots, \lambda_{5,n+1})$$

$$\vec{\lambda}_6 = (\lambda_{6,1}, \lambda_{6,2}, \dots, \lambda_{6,n+1})$$

Langkah 2 :

Melakukan iterasi nilai awal pada $u, Cr, N, h, C, M, I, D, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$ dan λ_6 dalam bentuk vektor nol sebanyak n .

Langkah 3 :

Memberikan asumsi nilai awal :

$$u(0) = u_0$$

$$Cr(0) = Cr_0$$

$$N(0) = N_0$$

$$I(0) = I_0$$

$$h(0) = H_0$$

$$C(0) = C_0$$

$$M(0) = M_0$$

$$D(0) = D_0$$

Langkah 4 :

Menghitung nilai $u(t)^* = \min \left\{ 1, \max \left(0, -\frac{\lambda_6}{Y} \right) \right\}$ dan

$$Cr(t)^* = \min \left\{ 1, \max \left(0, \frac{\lambda_1 c_5 N - \lambda_3 c_7 M I + \lambda_4 M Y}{R} \right) \right\}.$$

Langkah 5 :

Melakukan integrasi numerik pada persamaan *state* secara *forward sweep* menggunakan metode Runge-Kutta orde empat sebagai berikut :

$$N_{n+1} = N_n + \frac{1}{6} (k_{1,N} + 2k_{2,N} + 2k_{3,N} + k_{4,N})$$

$$\begin{aligned}
h_{n+1} &= h_n + \frac{1}{6}(k_{1,h} + 2k_{2,h} + 2k_{3,h} + k_{4,h}) \\
C_{n+1} &= C_n + \frac{1}{6}(k_{1,C} + 2k_{2,C} + 2k_{3,C} + k_{4,C}) \\
M_{n+1} &= M_n + \frac{1}{6}(k_{1,M} + 2k_{2,M} + 2k_{3,M} + k_{4,M}) \\
I_{n+1} &= I_n + \frac{1}{6}(k_{1,I} + 2k_{2,I} + 2k_{3,I} + k_{4,I}) \\
D_{n+1} &= D_n + \frac{1}{6}(k_{1,D} + 2k_{2,D} + 2k_{3,D} + k_{4,D})
\end{aligned}$$

dengan,

$$\begin{aligned}
k_{1,N} &= \dot{h}f(N_n, h_n, C_n, M_n, I_n, D_n, Cr_n, u_n) \\
k_{2,N} &= \dot{h}f\left(N_n + \frac{k_{1,N}}{2}, h_n + \frac{k_{1,h}}{2}, C_n + \frac{k_{1,C}}{2}, M_n + \frac{k_{1,M}}{2}, I_n + \frac{k_{1,I}}{2}, D_n + \frac{k_{1,D}}{2}, Cr_n, u_n\right) \\
k_{3,N} &= \dot{h}f\left(N_n + \frac{k_{2,N}}{2}, h_n + \frac{k_{2,h}}{2}, C_n + \frac{k_{2,C}}{2}, M_n + \frac{k_{2,M}}{2}, I_n + \frac{k_{2,I}}{2}, D_n + \frac{k_{2,D}}{2}, Cr_n, u_n\right) \\
k_{4,N} &= \dot{h}f\left(N_n + k_{3,N}, h_n + k_{3,h}, C_n + k_{3,C}, M_n + k_{3,M}, I_n + k_{3,I}, D_n + k_{3,D}, Cr_n, u_n\right)
\end{aligned}$$

kemudian untuk

$k_{1,h}, k_{2,h}, k_{3,h}, k_{4,h}, k_{1,C}, k_{2,C}, k_{3,C}, k_{4,C}, k_{1,M}, k_{2,M}, k_{3,M}, k_{4,M}, k_{1,I}, k_{2,I}, k_{3,I}, k_{4,I}, k_{1,D}, k_{2,D}, k_{3,D}, k_{4,D}$ dicari dengan cara yang sama.

Langkah 6 :

Melakukan integrasi numerik pada persamaan *costate* secara *backward sweep* menggunakan metode Runge-Kutta orde empat sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
\lambda_{N_{n-1}} &= \lambda_{N_n} - \frac{1}{6}(k_{1,\lambda_N} + 2k_{2,\lambda_N} + 2k_{3,\lambda_N} + k_{4,\lambda_N}) \\
\lambda_{h_{n-1}} &= \lambda_{h_n} - \frac{1}{6}(k_{1,\lambda_h} + 2k_{2,\lambda_h} + 2k_{3,\lambda_h} + k_{4,\lambda_h}) \\
\lambda_{C_{n-1}} &= \lambda_{C_n} - \frac{1}{6}(k_{1,\lambda_C} + 2k_{2,\lambda_C} + 2k_{3,\lambda_C} + k_{4,\lambda_C})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\lambda_{M_{n-1}} &= \lambda_{M_n} - \frac{1}{6}(k_{1,\lambda_M} + 2k_{2,\lambda_M} + 2k_{3,\lambda_M} + k_{4,\lambda_M}) \\ \lambda_{I_{n-1}} &= \lambda_{I_n} - \frac{1}{6}(k_{1,\lambda_I} + 2k_{2,\lambda_I} + 2k_{3,\lambda_I} + k_{4,\lambda_I}) \\ \lambda_{D_{n-1}} &= \lambda_{D_n} - \frac{1}{6}(k_{1,\lambda_D} + 2k_{2,\lambda_D} + 2k_{3,\lambda_D} + k_{4,\lambda_D})\end{aligned}$$

dengan,

$$\begin{aligned}k_{1,\lambda_N} &= \dot{h}f(\lambda_{N_n}, \lambda_{h_n}, \lambda_{C_n}, \lambda_{M_n}, \lambda_{I_n}, \lambda_{D_n}, N_n, h_n, C_n, M_n, I_n, D_n, u_n, \\ &\quad Cr_n) \\ k_{2,\lambda_N} &= \dot{h}f\left(\lambda_{N_n} - \frac{k_{1,\lambda_N}}{2}, \lambda_{h_n} - \frac{k_{1,\lambda_h}}{2}, \lambda_{C_n} - \frac{k_{1,\lambda_C}}{2}, \lambda_{M_n} - \frac{k_{1,\lambda_M}}{2}, \lambda_{I_n} - \frac{k_{1,\lambda_I}}{2}, \lambda_{D_n} - \frac{k_{1,\lambda_D}}{2}, N_n, h_n, C_n, M_n, I_n, D_n, u_n, Cr_n\right) \\ k_{3,\lambda_N} &= \dot{h}f\left(\lambda_{N_n} - \frac{k_{2,\lambda_N}}{2}, \lambda_{h_n} - \frac{k_{2,\lambda_h}}{2}, \lambda_{C_n} - \frac{k_{2,\lambda_C}}{2}, \lambda_{M_n} - \frac{k_{2,\lambda_M}}{2}, \lambda_{I_n} - \frac{k_{2,\lambda_I}}{2}, \lambda_{D_n} - \frac{k_{2,\lambda_D}}{2}, N_n, h_n, C_n, M_n, I_n, D_n, u_n, Cr_n\right) \\ k_{4,\lambda_N} &= \dot{h}f(\lambda_{N_n} - k_{3,\lambda_N}, \lambda_{h_n} - k_{3,\lambda_h}, \lambda_{C_n} - k_{3,\lambda_C}, \lambda_{M_n} - k_{3,\lambda_M}, \lambda_{I_n} - k_{3,\lambda_I}, \lambda_{D_n} - k_{3,\lambda_D}, N_n, h_n, C_n, M_n, I_n, D_n, u_n, Cr_n)\end{aligned}$$

kemudian untuk

$k_{1,\lambda_h}, k_{1,\lambda_C}, k_{1,\lambda_M}, k_{1,\lambda_I}, k_{1,\lambda_D}, k_{2,\lambda_h}, k_{2,\lambda_C}, k_{2,\lambda_M}, k_{2,\lambda_I}, k_{2,\lambda_D}, k_{3,\lambda_h}, k_{3,\lambda_C}, k_{3,\lambda_M}, k_{3,\lambda_I}, k_{3,\lambda_D}, k_{4,\lambda_h}, k_{4,\lambda_C}, k_{4,\lambda_M}, k_{4,\lambda_I}, k_{4,\lambda_D}$ didapatkan dengan cara yang sama.

Langkah 7 :

Memperbarui nilai u dan Cr dengan cara mensubstitusikan nilai $N, h, C, M, I, D, \lambda_N, \lambda_h, \lambda_C, \lambda_M, \lambda_I$ dan λ_D yang baru kedalam karakterisasi kontrol optimal.

Selanjutnya akan dianalisis hasil dari simulasi kendali optimal pengobatan kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi. Simulasi yang akan dilakukan bertujuan untuk mencari dosis *cryosurgery* dan imunoterapi yang baik digunakan untuk mengobati kanker. Yang akan disimulasi diantaranya yaitu ukuran sel normal dengan dan tanpa kontrol, ukuran sel $CD4^+T$ dengan dan tanpa kontrol, ukuran sel $CD8^+T$ dengan dan tanpa kontrol, ukuran sel kanker dengan dan tanpa kontrol, ukuran sel interleukin-2 dengan dan tanpa kontrol serta ukuran sel dendritik dengan dan tanpa kontrol.

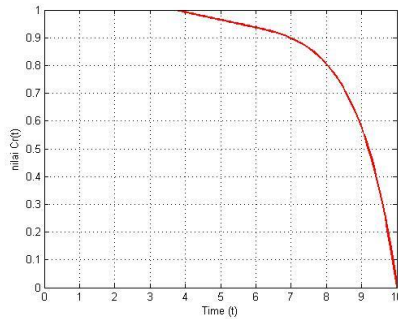
4.3.1 Menentukan Dosis *Cryosurgery* dan Imunoterapi

Untuk menentukan dosis *cryosurgery* dan imunoterapi yang optimal, digunakan kondisi awal yang sama adalah (0.2; 0.02; 0.02; 0.1; 0.01; 0.01) dengan penjelasan sebagai berikut :

Terdapat ukuran sel normal dan sel kanker mula-mula pada tubuh penderita masing-masing sebesar 0.2 sel/mm^3 dan 0.1 sel/mm^3 , ukuran sel $CD4^+T$ mula-mula sebesar 0.02 sel/mm^3 dimana $CD4^+T$ ini berfungsi untuk memproduksi sel interleukin-2 saat sel imun diserang oleh sel patogen. Sedangkan untuk ukuran sel $CD8^+T$ mula-mula yang berfungsi untuk menghancurkan sel kanker bernilai sama dengan ukuran $CD4^+T$ yaitu sebesar 0.02 sel/mm^3 , nilai ini didapat dari titik kesetimbangan sel $CD4^+T$ dan $CD8^+T$. Untuk ukuran sel interleukin yang diproduksi oleh sel $CD4^+T$ sebesar 0.01 sel/mm^3 dan ukuran sel dendritik mula-mula adalah 0.01 sel/mm^3 yang berfungsi untuk mengaktifkan $CD8^+T$.

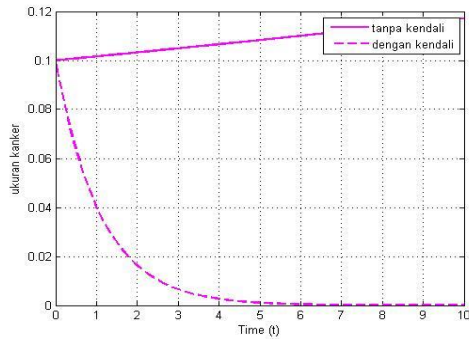
Kondisi awal tersebut diuji dengan tiga kondisi yaitu :

1. Kondisi dimana hanya terdapat satu pengobatan yaitu *cryosurgery* dengan persentase biaya pengobatan sebesar 0.1. didapatkan hasil sebagai berikut :



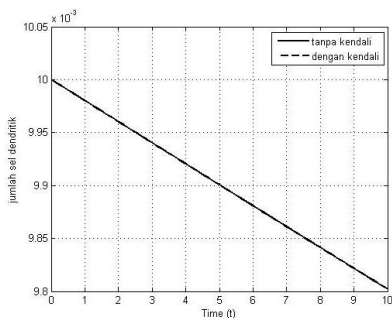
Gambar 4.1 Variabel Kontrol Cr(t) (Dosis Cryosurgery)

Pada Gambar 4.1 Menjelaskan bahwa dengan pemberian bobot biaya sebesar 0.1 untuk *cryosurgery* diperoleh dosis *cryosurgery* sebesar 1 mm konstan sampai hari ke 4 pengobatan dan terus menurun hingga hari ke-10 menjadi $0.2 \times 10^{-7} \text{ mm}$.

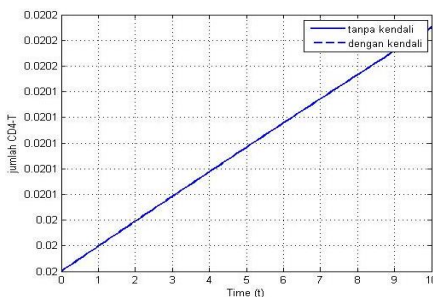


Gambar 4.2 Perubahan Ukuran Kanker

Gambar 4.2 menunjukkan perubahan ukuran sel kanker sebelum dan setelah diberikan variabel kendali. Terlihat bahwa sebelum diberikan pengobatan, sel kanker terus meningkat dari 0.1 sel/mm^3 menjadi 0.1171 sel/mm^3 pada hari ke 10. namun setelah diberikan dosis *cryosurgery*, sel kanker mengalami penurunan yang signifikan menjadi $3.6522 \times 10^{-5} \text{ sel/mm}^3$ pada hari terakhir pengobatan.

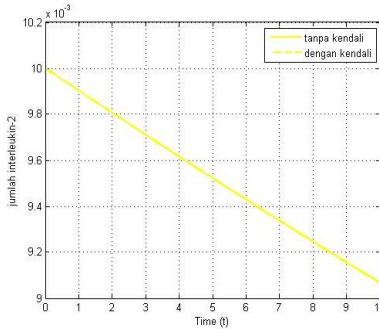


Gambar 4.3 Perubahan Ukuran Sel Dendritik

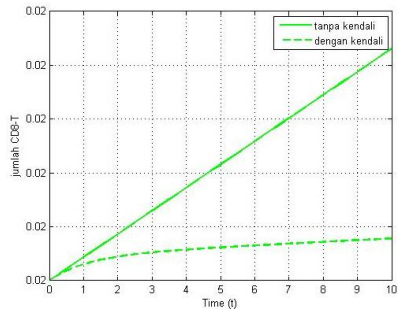


Gambar 4.4 Perubahan Ukuran Sel CD4⁺T

Pada Gambar 4.3 dan Gambar 4.4 menunjukkan kenaikan pertumbuhan sel dendritik dan sel $CD4^+T$ setelah diberikan variabel kendali masing-masing mengalami peningkatan sebesar 0.00001 sel/mm^3 . dimana sel dendritik dan $CD4^+T$ yang meningkat akan mengaktifkan sel interleukin-2 semakin besar.

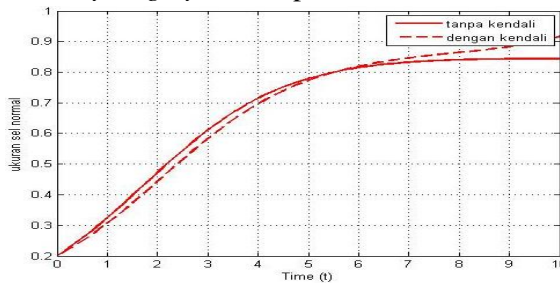


Gambar 4.5 Perubahan Ukuran Sel Interleukin-2



Gambar 4.6 Perubahan Ukuran Sel CD8⁺T

Gambar 4.5 dan Gambar 4.6 menunjukkan perubahan interleukin-2 dan sel $CD8^+T$ yang mengalami penurunan masing - masing sebesar $2 \times 10^{-6} \text{ sel/mm}^3$ dan 10^{-7} sel/mm^3 pada hari terakhir pengobatan. Hal ini terjadi karena adanya efek samping dosis *cryosurgery* terhadap sel sehat dalam tubuh.

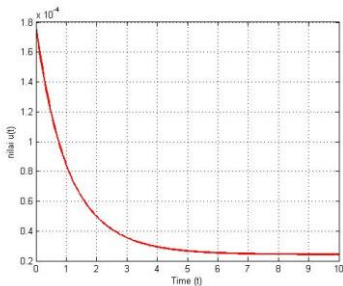


Gambar 4.7 Perubahan Ukuran Sel Normal

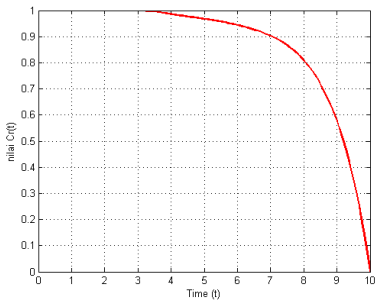
Dalam menghambat pertumbuhan sel kanker dengan *cryosurgery*, terdapat efek samping yang ditimbulkan terhadap sel normal. Sel normal mengalami penurunan pada hari pertama pengobatan. Hal ini dikarenakan karena dosis *cryosurgery* yang

diberikan pada awal pengobatan masih relatif besar dibanding di akhir pengobatan.

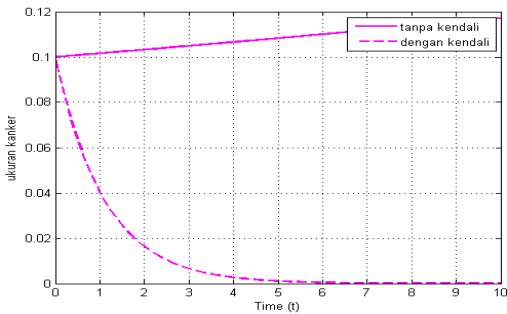
2. kondisi dimana terdapat dua dosis pengobatan dengan persentase biaya imunoterapi dua kali lebih besar daripada biaya *cryosurgery*. Diambil sebesar 0.1 untuk biaya *cryosurgery* dan 0.2 untuk biaya imunoterapi. Nilai ini diambil dari hasil simulasi yang paling optimal dalam perbandingan 2:1 pada bobot imunoterapi dan bobot *cryosurgery*. didapatkan hasil sebagai berikut :



Gambar 4.8 Variabel Kontrol
u(t) (Dosis Imunoterapi)



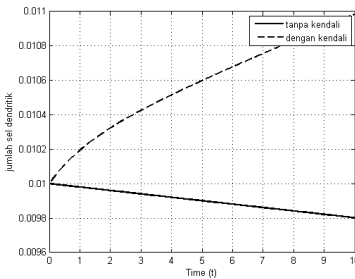
Gambar 4.9 Variabel Kontrol
Cr(t) (Dosis Cryosurgery)



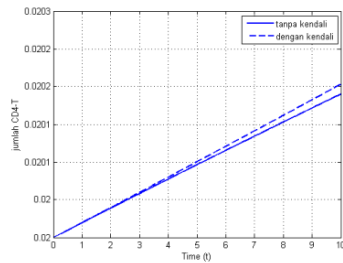
Gambar 4.10 Perubahan Ukuran Kanker

Gambar 4.8 didapatkan dosis imunoterapi awal sebesar 1.77×10^{-4} Dcs dan Gambar 4.9 didapatkan dosis *cryosurgery*

sebesar 1 mm menghasilkan ukuran kanker akhir sebesar $3.65 \times 10^{-5} \text{ sel/mm}^3$, dimana *Gambar 4.10* terjadi perubahan ukuran kanker sesudah diberikan kendali yaitu menurun sebesar 0.099 sel/mm^3 . Yang membedakan dengan kejadian sebelumnya adalah penurunan ukuran sel kanker yang lebih rendah jika digunakan dua kendali.

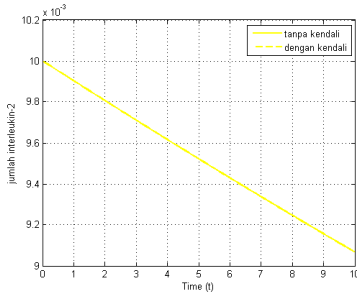


Gambar 4.11 Perubahan Ukuran Sel Dendritik

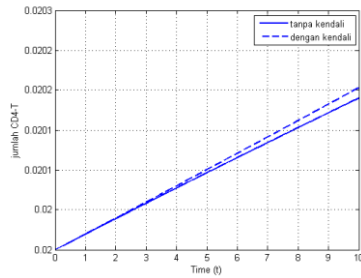


Gambar 4.12 Perubahan Ukuran Sel $CD4^+T$

Pada Gambar 4.11 dan Gambar 4.12 menunjukkan kenaikan pertumbuhan sel dendritik dan sel $CD4^+T$ setelah diberikan variabel kendali masing-masing mengalami peningkatan sebesar 0.0027 sel/mm^3 dan 0.0001 sel/mm^3 dimana sel dendritik dan $CD4^+T$ yang meningkat akan mengaktifkan sel interleukin-2 semakin besar. Pemberian dua kendali ini menunjukkan peningkatan jumlah sel dendritik dan sel $CD4^+T$ yang lebih besar dibanding dengan kejadian sebelumnya.

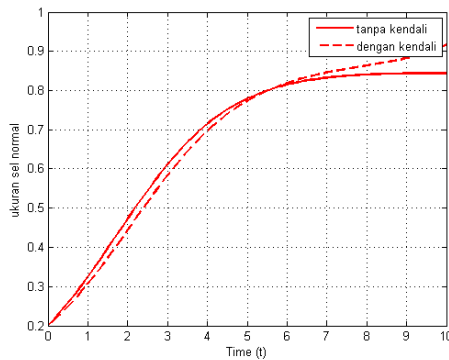


Gambar 4.13 Perubahan Ukuran Sel Interleukin-2



Gambar 4.14 Perubahan Ukuran Sel CD8⁺T

Gambar 4.13 menunjukkan perubahan interleukin-2 yang menurun sebesar 0.0001 sel/mm^3 setelah diberi kendali karena berinteraksi dengan dosis imunoterapi dan *cryosurgery*, namun sel $CD8^+T$ mengalami peningkatan hingga pada hari terakhir pengobatan sebesar 0.00001 sel/mm^3 . Peningkatan ini terjadi karena sel kanker yang terbunuh akibat obat *cryosurgery* akan menjadi antigen dalam tubuh dan meningkatkan jumlah sel $CD8^+T$.

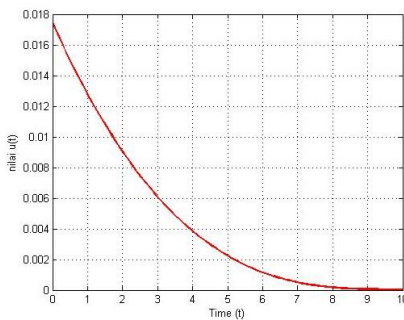


Gambar 4.15 Perubahan Ukuran Sel Normal

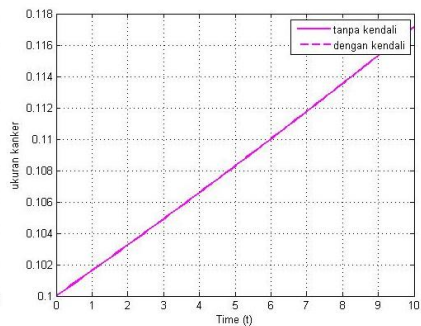
Hampir sama dengan kejadian sebelumnya, terdapat efek samping yang ditimbulkan terhadap sel normal dalam

menghambat pertumbuhan sel kanker dengan *cryosurgery* dan imunoterapi. Yang membedakan dengan kejadian sebelumnya yaitu efek samping yang ditimbulkan dari kombinasi pengobatan ini lebih kecil daripada pengobatan menggunakan *cryosurgery* saja.

3. Kondisi dimana hanya terdapat satu pengobatan yaitu imunoterapi dengan persentase biaya pengobatan sebesar 0.2. didapatkan hasil sebagai berikut :

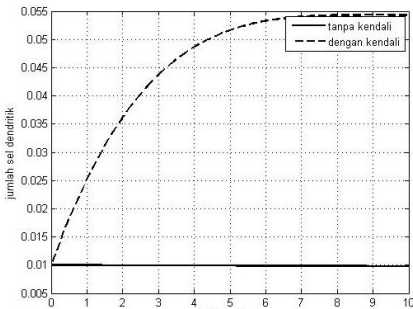


Gambar 4.16 Variabel Kontrol $u(t)$ (Dosis Imunoterapi)

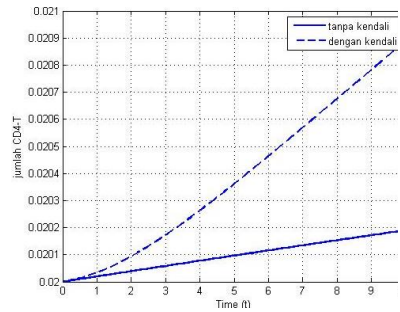


Gambar 4.17 Perubahan Ukuran Kanker

Gambar 4.16 didapatkan dosis imunoterapi di awal pengobatan sebesar $0.0175 Dcs$ dan hanya menurunkan ukuran sel kanker sebesar $10^{-7} mm$ dan ukuran sel kanker cenderung meningkat sampai hari terakhir pengobatan. Kondisi ini menunjukkan kurang efektif dalam membunuh sel kanker jika dibanding dengan dua kejadian sebelumnya.

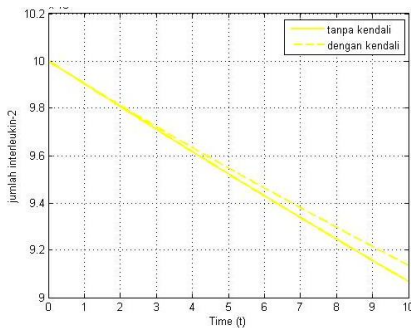


Gambar 4.18 Perubahan Ukuran Sel Dendritik

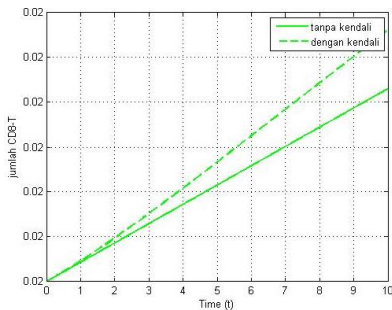


Gambar 4.19 Perubahan Ukuran Sel $CD4^+T$

Setelah diberikan variabel kendali, Gambar 4.18 dan Gambar 4.19 menunjukkan kenaikan pertumbuhan sel dendritik dan sel $CD4^+T$ masing – masing sebesar 0.0534 sel/mm^3 dan 0.0008 sel/mm^3 . Pemberian dosis imunoterapi ini menunjukkan peningkatan jumlah sel dendritik dan sel $CD4^+T$ yang lebih besar dibanding dengan dua kejadian sebelumnya.

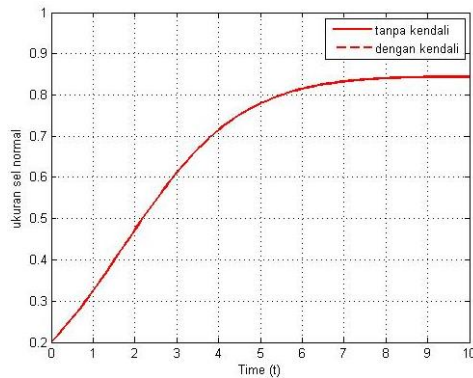


Gambar 4.20 Perubahan Ukuran Sel Interleukin-2



Gambar 4.21 Perubahan Ukuran Sel $CD8^+T$

Gambar 4.20 dan Gambar 4.21 menunjukkan perubahan interleukin-2 dan sel $CD8^+T$ yang mengalami peningkatan masing - masing sebesar $5.8 \times 10^{-5} \text{ sel/mm}^3$ dan 10^{-6} sel/mm^3 pada hari terakhir pengobatan. Hal ini berbeda dengan dua kejadian sebelumnya dikarenakan kedua sel tersebut mengalami peningkatan akibat proses imunoterapi dalam tubuh.



**Gambar 4.22 Perubahan
Ukuran Sel Normal**

Gambar 4.22 menunjukkan bahwa efek samping yang ditimbulkan oleh dosis imunoterapi terhadap sel normal dalam menghambat pertumbuhan sel kanker cukup rendah sebesar 10^{-5} sel/mm^3 . Dosis imunoterapi juga tidak meningkatkan sistem kekebalan tubuh yang spesifik seperti pada dua kejadian sebelumnya.

Dengan tiga hasil simulasi yang didapat dapat ditarik kesimpulan bahwa pengobatan yang cocok diterapkan dalam pengobatan kanker dengan kondisi awal ((0.2; 0.02; 0.02; 0.1; 0.01; 0.01)) adalah pengobatan dengan dua kendali yaitu dosis

imunoterapi dan *cryosurgery* yang sebesar 0.0002 *Dcs* untuk dosis imunoterapi dan 1 *mm* untuk dosis *cryosurgery*.

BAB V PENUTUP

Di dalam bab 5 ini diberikan kesimpulan dan saran dari Tugas Akhir ini yang akan dikembangkan pada penelitian berikutnya.

5.1 Kesimpulan

Analisis dari pembahasan pada bab sebelumnya dapat ditarik beberapa kesimpulan sebagai berikut :

1. Model pengobatan kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi merupakan sistem yang stabil pada titik kesetimbangan :

$$\begin{aligned}\overline{E}_1 &= \left(0, \frac{a_0}{c_0}, \frac{a_1}{c_1}, b_2 \frac{f_2}{b_2} - d_2 \frac{a_1 f_2}{c_1 b_2} - \gamma Cr \frac{f_2}{b_2}, 0, 0 \right) \\ \overline{E}_2 &= \left(\frac{r_2 - c_5 Cr - c_8 \left(b_2 \frac{f_2}{b_2} - d_2 \frac{a_1 f_2}{c_1 b_2} - \gamma Cr \frac{f_2}{b_2} \right) - c_6}{r_2 b_3}, \frac{a_0}{c_0}, \frac{a_1}{c_1}, b_2 \frac{f_2}{b_2} - \right. \\ &\quad \left. d_2 \frac{a_1 f_2}{c_1 b_2} - \gamma Cr \frac{f_2}{b_2}, 0, 0 \right)\end{aligned}$$

terkontrol pada titik kesetimbangan \overline{E}_2 namun tidak teramati pada kedua titik kesetimbangan tersebut. Meskipun demikian dapat dibentuk suatu kendali optimal pada model pengobatan kanker dengan mengombinasikan *cryosurgery* dan imunoterapi karena syarat utama membentuk kendali optimal adalah sistemnya bersifat terkontrol.

2. Pemberian bobot *cryosurgery* dan imunoterapi yang paling optimal adalah saat bobot imunoterapi lebih besar daripada bobot *cryosurgery*, yaitu menghasilkan dosis imunoterapi sebesar 0.0002 Dcs dan dosis *cryosurgery* sebesar 1 mm.

5.2 Saran

Saran dari Tugas Akhir ini yaitu untuk penelitian selanjutnya menggunakan model lain pengobatan kanker dan dapat menerapkan metode lain untuk penyelesaian kendali optimalnya.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kementrian Kesehatan RI. 2015. <http://depkes.go.id>. Tanggal akses 26/05/2018 wib.
- [2] YSKI. 2016. <http://yski.org>. Tanggal akses 26/01/2018. 06.05 wib.
- [3] Modern Cancer Hospital Guangzhou. 2012. <http://www.asiancancer.com/indonesian/cancer-topics/>. Tanggal akses 26/01/2018. 06.05 wib.
- [4] Piccoli, B., dkk. 2007. *Cancer Immunotherapy, Mathematical Modeling and Optimal Control*. Journal of Theoretical Biology 247: 723–732
- [5] Kumar, Ajay., dkk. 2017. *Dual Phase Lag Bio-Heat Transfer During Cryosurgery Of Lung Cancer; Comparison Of Three Heat Transfer Models*. Journal of Thermal Biology S0306-4565(17)30169-9
- [6] Yuanying, Yuan. 2013. *Therapeutic Outcomes of Combining Cryotherapy, Chemotherapy and DC-CIK Immunotherapy in The Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. Cryobiology 67: 235–240
- [7] Nastitie. Didik Khusnul. 2017. *Analysis and Optimal Control in the Cancer Treatment Model by Combining Radio and Anti-angiogenic Therapy*. International Journal of Computing Science and Computing Science and Applied Mathematics, Vol. 3, No. 2.
- [8] Adawiyah, Aulia Robiatul. 2015. *Kontrol Optimal Model Kanker Dengan Imunoterapi Kemoterapi dan Biokemoterapi*. [Skripsi]. Malang (ID): Universitas Brawijaya.
- [9] Subiono. 2016. *Sistem Linear dan Kontrol Optimal*. Versi 2.2.1. Surabaya : Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya.
- [10] National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>.

- Tanggal akses 26/01/2018. 06.00 wib.
- [11] Cancer Chemoprevention Research Center. 2014.
<http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id>. Tanggal akses
 26/01/2018. 06.01 wib.
 - [12] Fauziah, Rizki 2017. *Kontrol Optimal Pertumbuhan Tumor Tulang Pada Penyakit Multiple Myeloma*. [Skripsi]. Surabaya (ID): Institut Teknologi Sepuluh Nopember.
 - [13] Perko, Lawrence. 2001. *Differential Equations and Dynamical Systems*. USA : Department of Mathematics Northern Arizona University.
 - [14] Naidu, S. D. 2002. *Optimal Control System*. USA : CRC Press LLC.
 - [15] Munir, Rinadi. 2003. *Metode Numerik*. Bandung : Informatika Bandung

LAMPIRAN 1

SIMULASI TA

SIMULASI TA

```
clc;
clear all;
N0=input('ukuran sel normal N0 = ');
H0=input('jumlah CD4-T H0 = ');
C0=input('jumlah CD8-T C0 = ');
M0=input('ukuran kanker M0 = ');
I0=input('jumlah interleukin-2 I0 = ');
D0=input('jumlah sel dendritik D0 = ');
tf=input('Waktu (t)= ');
Y=input('bobot Y (Y)= ');
R=input('bobot R (R)= ');
rdua=1.0;
btiga=0.81;
anol=0.0001;
bnol=0.1;
fnol=1.0;

cnol=0.005;
asatu=0.0001;
bsatu=0.01;
fsatu=1.0;
csatu=0.005;
eempat=0.0000001;
ddua=0.1;
dtiga=0.1;
fdua=1.0;
cempat=0.01;
bdua=0.02;
bempat=0.01;
clima=0.1;
cdelapan=1;
cenam=0.2;
gama=0.9;
ctujuh=0.00000011;
Cr0=0;
```

```

u0=0;
%cek kestabilan, keteramatan, keterkontrolan
a11=rdua-(2*N0*rdua*btiga)-(clima*Cr0)-(
cdelapan*M0)-cenam;
a14=-cdelapan*N0;
a22=(bno1*D0)-(2*bno1*D0*H0/fno1)-cno1;
a26=(bno1*H0)-(bno1/fno1*H0^2);
a33=(bsatu*I0*M0)-(
(2*bsatu*I0*M0*C0/fsatu)+(bsatu*I0*D0)-
(2*bsatu*D0*C0*I0/fsatu)-csatu;
a34=(bsatu*I0*C0)-(
(bsatu/fsatu*C0^2*I0)+(ctujuh*I0*Cr0);
a35=(bsatu*M0*C0)-(
(bsatu/fsatu*M0*C0^2)+(bsatu*D0*C0)-
(bsatu/fsatu*D0*C0^2)+(ctujuh*Cr0*M0);
a36=(bsatu*I0*C0)-(bsatu/fsatu*I0*C0^2);
a43=-ddua*M0;
a44=bddua-(2*bddua/fdua*M0)-(ddua*C0)-(gama*Cr0);
a52=bempat*D0;
a53=-eempat*I0;
a55=-eempat*C0-cempat;
a56=bempat*H0;
a63=-dtiga*D0;
a66=-dtiga*C0;
b11=-clima*N0;
b31=ctujuh*M0*I0;
b41=-gama*M0;
b62=1;
A=[a11 0 0 a14 0 0;0 a22 0 0 0 a26;0 0 a33 a34
a35 a36;0 0 a43 a44 0 0;0 a52 a53 0 a55 a56;0 0
a63 0 0 a66]
B=[b11 0;0 0;b31 0;b41 0;0 0;0 b62]
C=[0 0 0 1 0 0]
D=0
S=ss(A,B,C,D)
Eigen_A=eig(A)
stabil=0;
for i=1:6
if Eigen_A(i)>0
display('sistem tidak stabil');

```

```

break;
else
    stabil+1;
end
end
if stabil>0
    display ('sistem stabil');
end
Co=rank(ctrb(S))
if Co==6
    display('sistem terkontrol')
else
    display('sistem tidak terkontrol')
end
Ob=rank(observ(S))
if Ob==6
    display('sistem teramati')
else
    display('sistem tidak teramati')
end
%plot gambar
t0=0; n=240;
[u,Cr,N,H,M,C,D,I,N1,H1,M1,C1,D1,I1,lamda1,lambd
a2,lambda3,lambda4,lambda5,lambda6,J]=RK_TA(Y,R,
N0,H0,C0,M0,D0,I0,u0,Cr0,rdua,btiga,clima,cdelap
an,cenam,anol,bnol,fnol,cnol,asatu,bsatu,fsatu,c
satu,eempat,gama,ddua,dtiga,fdua,ctujuh,cempat,b
dua,bempat,ss,t0,tf,n)
t=linspace(0,tf,n+1);
figure(1) %done
plot(t,N,'r',t,H,'b',t,C,'g',t,M,'m',t,I,'y',t,D
,'k','lineWidth',2);
legend('ukuran sel normal','jumlah CD4-
T','jumlah CD8-T','ukuran kanker','jumlah
interleukin-2','jumlah sel dendritik');
grid;
xlabel('Time (t)');
ylabel('State function');
hold on
figure(2)

```



```

plot(t,N,'r',t,N1,'--
r','lineWidth',2);legend('tanpa kendali','dengan
kendali');
grid; xlabel('Time (t)');ylabel('ukuran sel
normal');
hold on
figure(3)
plot(t,H,'b',t,H1,'--
b','lineWidth',2);legend('tanpa kendali','dengan
kendali');
grid; xlabel('Time (t)');ylabel('jumlah CD4-T');
hold on
figure(4)
plot(t,C,'g',t,C1,'--
g','lineWidth',2);legend('tanpa kendali','dengan
kendali');
grid; xlabel('Time (t)');ylabel('jumlah CD8-T');
hold on
figure(5)
plot(t,M,'m',t,M1,'--
m','lineWidth',2);legend('tanpa kendali','dengan
kendali');
grid; xlabel('Time (t)');ylabel('ukuran
kanker');
hold on
figure(6)
plot(t,I,'y',t,I1,'--
y','lineWidth',2);legend('tanpa kendali','dengan
kendali');
grid; xlabel('Time (t)');ylabel('jumlah
interleukin-2');
hold on
figure(7)
plot(t,D,'k',t,D1,'--
k','lineWidth',2);legend('tanpa kendali','dengan
kendali');
grid; xlabel('Time (t)');ylabel('jumlah sel
dendritik');
hold on
figure(8)

```

```

plot(t,Cr,'r','lineWidth',2);
grid; xlabel('Time (t)');ylabel('nilai Cr(t)');
hold on
figure(9)
plot(t,u,'r','lineWidth',2);
grid; xlabel('Time (t)');ylabel('nilai u(t)');
hold on

```


LAMPIRAN 2

RUNGE-KUTTA

RK_TA

`function`

```
[u,Cr,N,H,M,C,D,I,N1,H1,M1,C1,D1,I1,lambda1,lambda2,lambda3,lambda4,lambda5,lambda6,J]=RK_TA(Y,R,N0,H0,C0,M0,D0,I0,u0,Cr0,rdua,btiga,clima,cdela,pan,cenam,anol,bnol,fnol,cnol,asatu,bsatu,fsatu,csatu,eempat,gama,ddua,dtiga,fdua,ctujuh,cempat,bdua,bempat,ss,t0,tf,n)
tol = 0.01;
err1 = tol+1;
err2 = tol+1;
h=(tf-t0)/n;
N=zeros(1,n+1);
H=zeros(1,n+1);
C=zeros(1,n+1);
M=zeros(1,n+1);
I=zeros(1,n+1);
D=zeros(1,n+1);
N1=zeros(1,n+1);
H1=zeros(1,n+1);
C1=zeros(1,n+1);
M1=zeros(1,n+1);
I1=zeros(1,n+1);
D1=zeros(1,n+1);
lambda1=zeros(1,n+1);lambda1(n+1)=0;
lambda2=zeros(1,n+1);lambda2(n+1)=0;
lambda3=zeros(1,n+1);lambda3(n+1)=0;
lambda4=zeros(1,n+1);lambda4(n+1)=0;
lambda5=zeros(1,n+1);lambda5(n+1)=0;
lambda6=zeros(1,n+1);lambda6(n+1)=0;
Cr=zeros(1,n+1)+0.05;
u=zeros(1,n+1)+0.05;
N(1)=N0;
H(1)=H0;
C(1)=C0;
M(1)=M0;
```

```

I(1)=I0;
D(1)=D0;
N1(1)=N0;
H1(1)=H0;
C1(1)=C0;
M1(1)=M0;
I1(1)=I0;
D1(1)=D0;
while((err1<tol)&&(err2>tol))
oldCr=Cr;
oldu=u;
%system awal
for i=1:n
a1=h*(rdue*N(i)*(1-(btiga*N(i)))-
(clima*N(i)*Cr0)-(cdelapan*N(i)*M(i))-
cenam*N(i));
b1=h*(anol+(bnol*D(i)*H(i)*(1-(H(i)/fnol)))-
cnol*H(i));
c1=h*(asatu+(bsatu*I(i)*M(i)*C(i))-
(bsatu/fsatu*I(i)*M(i)*C(i)^2)+(bsatu*I(i)*D(i)*
C(i))-(bsatu/fsatu*I(i)*D(i)*C(i)^2)-
csatu*C(i)+ctujuh*Cr0*M(i)*I(i));
d1=h*(bdue*M(i)*(1-(M(i)/fnol))-ddue*M(i)*C(i)-
gama*M(i)*Cr0);
e1=h*(bempat*D(i)*H(i)-eempat*I(i)*C(i)-
cempat*I(i));
f1=h*(-dtiga*D(i)*C(i)+u0);
a2=h*(rdue*(N(i)+h*a1*0.5)*(1-
(btiga*(N(i)+h*a1*0.5)))-
(clima*(N(i)+h*a1*0.5)*Cr0)-
(cdelapan*(N(i)+h*a1*0.5)*(M(i)+h*d1*0.5))-
cenam*(N(i)+h*a1*0.5));
b2=h*(anol+(bnol*(D(i)+h*f1*0.5)*(H(i)+h*b1*0.5)
*(1-((H(i)+h*b1*0.5)/fnol)))-
cnol*(H(i)+h*b1*0.5));
c2=h*(asatu+(bsatu*(I(i)+h*e1*0.5)*(M(i)+h*d1*0.
5)*(C(i)+h*c1*0.5))-
(bsatu/fsatu*(I(i)+h*e1*0.5)*(M(i)+h*d1*0.5)*(C(
i)+h*c1*0.5)^2)+(bsatu*(I(i)+h*e1*0.5)*(D(i)+h*f
1*0.5)*(C(i)+h*c1*0.5))-

```

```

(bsatu/fsatu*(I(i)+h*e1*0.5)*(D(i)+h*f1*0.5)*(C(
i)+h*c1*0.5)^2)-
csatu*(C(i)+h*c1*0.5)+ctujuh*Cr0*(M(i)+h*d1*0.5)
*(I(i)+h*e1*0.5));
d2=h*(bdua*(M(i)+h*d1*0.5)*(1-
(M(i)+h*d1*0.5)/fnol))-
ddua*(M(i)+h*d1*0.5)*(C(i)+h*c1*0.5)-
gama*(M(i)+h*d1*0.5)*Cr0);
e2=h*(bempat*(D(i)+h*f1*0.5)*(H(i)+h*b1*0.5)-
eempat*(I(i)+h*e1*0.5)*(C(i)+h*c1*0.5)-
cempat*(I(i)+h*e1*0.5));
f2=h*(-
dtiga*(D(i)+h*f1*0.5)*(C(i)+h*c1*0.5)+u0);
a3=h*(rdua*(N(i)+h*a2*0.5)*(1-
(btiga*(N(i)+h*a2*0.5)))-
(clima*(N(i)+h*a2*0.5)*Cr0)-
(cdelapan*(N(i)+h*a2*0.5)*(M(i)+h*d2*0.5))-
cenam*(N(i)+h*a2*0.5));
b3=h*(anol+(bnol*(D(i)+h*f2*0.5)*(H(i)+h*b2*0.5)
*(1-(H(i)+h*b2*0.5)/fnol)))-
cnol*(H(i)+h*b2*0.5));
c3=h*(asatu+(bsatu*(I(i)+h*e2*0.5)*(M(i)+h*d2*0.
5)*(C(i)+h*c2*0.5))-
(bsatu/fsatu*(I(i)+h*e2*0.5)*(M(i)+h*d2*0.5)*(C(
i)+h*c2*0.5)^2)+(bsatu*(I(i)+h*e2*0.5)*(D(i)+h*f
2*0.5)*(C(i)+h*c2*0.5))-
(bsatu/fsatu*(I(i)+h*e2*0.5)*(D(i)+h*f2*0.5)*(C(
i)+h*c2*0.5)^2)-
csatu*(C(i)+h*c2*0.5)+ctujuh*Cr0*(M(i)+h*d2*0.5)
*(I(i)+h*e2*0.5));
d3=h*(bdua*(M(i)+h*d2*0.5)*(1-
(M(i)+h*d2*0.5)/fnol))-
ddua*(M(i)+h*d2*0.5)*(C(i)+h*c2*0.5)-
gama*(M(i)+h*d2*0.5)*Cr0);
e3=h*(bempat*(D(i)+h*f2*0.5)*(H(i)+h*b2*0.5)-
eempat*(I(i)+h*e2*0.5)*(C(i)+h*c2*0.5)-
cempat*(I(i)+h*e2*0.5));
f3=h*(-
dtiga*(D(i)+h*f2*0.5)*(C(i)+h*c2*0.5)+u0);

```

```

a4=h*(rdua*(N(i)+h*a3)*(1-(btiga*(N(i)+h*a3)))-(
(clima*(N(i)+h*a3)*Cr0)-(
(cdelapan*(N(i)+h*a3)*(M(i)+h*d3)))-
cenam*(N(i)+h*a3));
b4=h*(anol+(bno1*(D(i)+h*f3)*(H(i)+h*b3)*(1-
((H(i)+h*b3)/fno1)))-cno1*(H(i)+h*b3));
c4=h*(asatu+(bsatu*(I(i)+h*e3)*(M(i)+h*d3)*(C(i)
+h*c3)))-
(bsatu/fsatu*(I(i)+h*e3)*(M(i)+h*d3)*(C(i)+h*c3)
^2)+(bsatu*(I(i)+h*e3)*(D(i)+h*f3)*(C(i)+h*c3))-
(bsatu/fsatu*(I(i)+h*e3)*(D(i)+h*f3)*(C(i)+h*c3)
^2)-
csatu*(C(i)+h*c3)+ctujuh*Cr0*(M(i)+h*d3)*(I(i)+h
*e3));
d4=h*(bdua*(M(i)+h*d3)*(1-((M(i)+h*d3)/fno1))-
ddua*(M(i)+h*d3)*(C(i)+h*c3)-
gama*(M(i)+h*d3)*Cr0);
e4=h*(bempat*(D(i)+h*f3)*(H(i)+h*b3)-
eempat*(I(i)+h*e3)*(C(i)+h*c3)-
cempat*(I(i)+h*e3));
f4=h*(-dtiga*(D(i)+h*f3)*(C(i)+h*c3)+u0);
a=(a1+2*a2+2*a3+a4)/6;
b=(b1+2*b2+2*b3+b4)/6;
c=(c1+2*c2+2*c3+c4)/6;
d=(d1+2*d2+2*d3+d4)/6;
e=(e1+2*e2+2*e3+e4)/6;
f=(f1+2*f2+2*f3+f4)/6;
N(i+1)=N(i)+a;
H(i+1)=H(i)+b;
C(i+1)=C(i)+c;
M(i+1)=M(i)+d;
I(i+1)=I(i)+e;
D(i+1)=D(i)+f;
end
%persamaan state
for i=1:n
aa1=h*(rdua*N1(i)*(1-(btiga*N1(i)))-(
(clima*N1(i)*Cr(i))-(cdelapan*N1(i)*M1(i))-
cenam*N1(i));

```

```

bb1=h*(anol+(bnol*D1(i)*H1(i)*(1-(H1(i)/fnol)))-
cnol*H1(i));
cc1=h*(asatu+(bsatu*I1(i)*M1(i)*C1(i))-
(bsatu/fsatu*I1(i)*M1(i)*C1(i)^2)+(bsatu*I1(i)*D
1(i)*C1(i))-(bsatu/fsatu*I1(i)*D1(i)*C1(i)^2)-
csatu*C1(i)+ctujuh*Cr(i)*M1(i)*I1(i));
ddl=h*(bdua*M1(i)*(1-(M1(i)/fnol))-
ddua*M1(i)*C1(i)-gama*M1(i)*Cr(i));
eel=h*(bempat*D1(i)*H1(i)-eempat*I1(i)*C1(i)-
cempat*I1(i));
ff1=h*(-dtiga*D1(i)*C1(i)+u(i));
aa2=h*(rdua*(N1(i)+h*0.5*aa1)*(1-
(btiga*(N1(i)+h*0.5*aa1)))-
(clima*(N1(i)+h*0.5*aa1)*Cr(i))-
(cdelapan*(N1(i)+h*0.5*aa1)*(M1(i)+h*0.5*ddl))-
cenam*(N1(i)+h*0.5*aa1));
bb2=h*(anol+(bnol*(D1(i)+h*0.5*ff1)*(H1(i)+h*0.5
*bb1)*(1-((H1(i)+h*0.5*bb1)/fnol)))-
cnol*(H1(i)+h*0.5*bb1));
cc2=h*(asatu+(bsatu*(I1(i)+h*0.5*eel)*(M1(i)+h*0
.5*ddl)*(C1(i)+h*0.5*cc1))-
(bsatu/fsatu*(I1(i)+h*0.5*eel)*(M1(i)+h*0.5*ddl)
*(C1(i)+h*0.5*cc1)^2)+(bsatu*(I1(i)+h*0.5*eel)*(
D1(i)+h*0.5*ff1)*(C1(i)+h*0.5*cc1))-
(bsatu/fsatu*(I1(i)+h*0.5*eel)*(D1(i)+h*0.5*ff1)
*(C1(i)+h*0.5*cc1)^2)-
csatu*(C1(i)+h*0.5*cc1)+ctujuh*Cr(i)*(M1(i)+h*0.
5*ddl)*(I1(i)+h*0.5*eel));
dd2=h*(bdua*(M1(i)+h*0.5*ddl)*(1-
((M1(i)+h*0.5*ddl)/fnol))-
ddua*(M1(i)+h*0.5*ddl)*(C1(i)+h*0.5*cc1)-
gama*(M1(i)+h*0.5*ddl)*Cr(i));
ee2=h*(bempat*(D1(i)+h*0.5*ff1)*(H1(i)+h*0.5*bb1
)-eempat*(I1(i)+h*0.5*eel)*(C1(i)+h*0.5*cc1)-
cempat*(I1(i))+h*0.5*eel);
ff2=h*(-
dtiga*(D1(i)+h*0.5*ff1)*(C1(i)+h*0.5*cc1)+u(i));
aa3=h*(rdua*(N1(i)+h*0.5*aa2)*(1-
(btiga*(N1(i)+h*0.5*aa2)))-
(clima*(N1(i)+h*0.5*aa2)*Cr(i))-

```



```

(cdelapan*(N1(i)+h*0.5*aa2)*(M1(i)+h*0.5*dd2))-
cenam*(N1(i)+h*0.5*aa2));
bb3=h*(anol+(bnol*(D1(i)+h*0.5*ff2)*(H1(i)+h*0.5*
*bb2)*(1-((H1(i)+h*0.5*bb2)/fnol))))-
cnol*(H1(i)+h*0.5*bb2));
cc3=h*(asatu+(bsatu*(I1(i)+h*0.5*ee2)*(M1(i)+h*0.
5*dd2)*(C1(i)+h*0.5*cc2))-
(bsatu/fsatu*(I1(i)+h*0.5*ee2)*(M1(i)+h*0.5*dd2)
*(C1(i)+h*0.5*cc2)^2)+(bsatu*(I1(i)+h*0.5*ee2)*(
D1(i)+h*0.5*ff2)*(C1(i)+h*0.5*cc2))-
(bsatu/fsatu*(I1(i)+h*0.5*ee2)*(D1(i)+h*0.5*ff2)
*(C1(i)+h*0.5*cc2)^2)-
csatu*(C1(i)+h*0.5*cc2)+ctujuh*Cr(i)*(M1(i)+h*0.
5*dd2)*(I1(i)+h*0.5*ee2));
dd3=h*(bdua*(M1(i)+h*0.5*dd2)*(1-
((M1(i)+h*0.5*dd2)/fnol))-
ddua*(M1(i)+h*0.5*dd2)*(C1(i)+h*0.5*cc2)-
gama*(M1(i)+h*0.5*dd2)*Cr(i));
ee3=h*(bempat*(D1(i)+h*0.5*ff2)*(H1(i)+h*0.5*bb2)
)-eempat*(I1(i)+h*0.5*ee2)*(C1(i)+h*0.5*cc2)-
cempat*(I1(i))+h*0.5*ee2);
ff3=h*(-
dtiga*(D1(i)+h*0.5*ff2)*(C1(i)+h*0.5*cc2)+u(i));
aa4=h*(rdua*(N1(i)+h*aa3)*(1-
(btiga*(N1(i)+h*aa3)))-
(clima*(N1(i)+h*aa3)*Cr(i))-
(cdelapan*(N1(i)+h*aa3)*(M1(i)+h*dd3))-
cenam*(N1(i)+h*aa3));
bb4=h*(anol+(bnol*(D1(i)+h*ff3)*(H1(i)+h*bb3)*(1
-((H1(i)+h*bb3)/fnol)))-cnol*(H1(i)+h*bb3));
cc4=h*(asatu+(bsatu*(I1(i)+h*ee3)*(M1(i)+h*dd3)*
(C1(i)+h*cc3))-
(bsatu/fsatu*(I1(i)+h*ee3)*(M1(i)+h*dd3)*(C1(i)+
h*cc3)^2)+(bsatu*(I1(i)+h*ee3)*(D1(i)+h*ff3)*(C1
(i)+h*cc3))-
(bsatu/fsatu*(I1(i)+h*ee3)*(D1(i)+h*ff3)*(C1(i)+
h*cc3)^2)-
csatu*(C1(i)+h*cc3)+ctujuh*Cr(i)*(M1(i)+h*dd3)*(
I1(i)+h*ee3));

```

```

dd4=h*(bdua*(M1(i)+h*dd3)*(1-
((M1(i)+h*dd3)/fnol))-
ddua*(M1(i)+h*dd3)*(C1(i)+h*cc3)-
gama*(M1(i)+h*dd3)*Cr(i));
ee4=h*(bempat*(D1(i)+h*ff3)*(H1(i)+h*bb3)-
eempat*(I1(i)+h*ee3)*(C1(i)+h*cc3)-
cempat*(I1(i))+h*ee3);
ff4=h*(-dtiga*(D1(i)+h*ff3)*(C1(i)+h*cc3)+u(i));
aa=(aa1+2*aa2+2*aa3+aa4)/6;
bb=(bb1+2*bb2+2*bb3+bb4)/6;
cc=(cc1+2*cc2+2*cc3+cc4)/6;
dd=(dd1+2*dd2+2*dd3+dd4)/6;
ee=(ee1+2*ee2+2*ee3+ee4)/6;
ff=(ff1+2*ff2+2*ff3+ff4)/6;
N1(i+1)=N1(i)+aa;
H1(i+1)=H1(i)+bb;
C1(i+1)=C1(i)+cc;
M1(i+1)=M1(i)+dd;
I1(i+1)=I1(i)+ee;
D1(i+1)=D1(i)+ff;
end
%persamaan costate
for i=1:n
j=(n+1)-i;
n11=h*(-(lambda1(j+1)*rdua-
2*lambda1(j+1)*rdua*btiga*N1(j+1)-
lambda1(j+1)*clima*Cr(i)-
lambda1(j+1)*cdelapan*M1(j+1)-
lambda1(j+1)*cenam));
n21=h*(-(lambda2(j+1)*bnol*D1(j+1)-
2*lambda2(j+1)*bnol*D1(j+1)*H1(j+1)/fnol-
lambda2(j+1)*cnol+lambda5(j+1)*bempat*D1(j+1)));
n31=h*(-(lambda3(j+1)*bsatu*I1(j+1)*M1(j+1)-
2*lambda3(j+1)*bsatu*I1(j+1)*M1(j+1)*C1(j+1)/fsa
tu+lambda3(j+1)*bsatu*I1(j+1)*D1(j+1)-
2*lambda3(j+1)*bsatu*I1(j+1)*D1(j+1)*C1(j+1)/fsa
tu-lambda3(j+1)*csatu-lambda4(j+1)*ddua*M1(j+1)-
lambda5(j+1)*eempat*I1(j+1)-
lambda6(j+1)*dtiga*D1(j+1)));

```

```

n41=h*(-(1-
lambda1(j+1)*cdelapan*N1(j+1)+lambda3(j+1)*bsatu
*I1(j+1)*C1(j+1)-
lambda3(j+1)*bsatu*I1(j+1)/fsatu*(C1(j+1)^2)+lam
bda3(j+1)*ctujuh*Cr(i)*I1(j+1)+lambda4(j+1)*bdua
-2*lambda4(j+1)*bdua/fdua*M1(j+1)-
lambda4(j+1)*ddua*C1(j+1)-
lambda4(j+1)*gama*Cr(i)));
n51=h*(-(lambda3(j+1)*bsatu*M1(j+1)*C1(j+1)-
lambda3(j+1)*bsatu/fsatu*M1(j+1)*(C1(j+1)^2)+lam
bda3(j+1)*bsatu*D1(j+1)*C1(j+1)-
lambda3(j+1)*bsatu/fsatu*D1(j+1)*(C1(j+1)^2)+lam
bda3(j+1)*ctujuh*M1(j+1)*Cr(i)-
lambda5(j+1)*eempat*C1(j+1)-
lambda5(j+1)*cempat));
n61=h*(-(lambda2(j+1)*bnol*H1(j+1)-
lambda2(j+1)*bnol/fnol*(H1(j+1)^2)+lambda3(j+1)*
bsatu*I1(j+1)*C1(j+1)-
lambda3(j+1)*bsatu/fsatu*I1(j+1)*(C1(j+1)^2)+lam
bda5(j+1)*bempat*H1(j+1)-
lambda6(j+1)*dtiga*C1(j+1)));
n12=h*(-((lambda1(j+1)+h*0.5*n11)*rdua-
2*(lambda1(j+1)+h*0.5*n11)*rdua*btiga*N1(j+1)-
(lambda1(j+1)+h*0.5*n11)*clima*Cr(i)-
(lambda1(j+1)+h*0.5*n11)*cdelapan*M1(j+1)-
(lambda1(j+1)+h*0.5*n11)*cenam));
n22=h*(-((lambda2(j+1)+h*0.5*n21)*bnol*D1(j+1)-
2*(lambda2(j+1)+h*0.5*n21)*bnol*D1(j+1)*H1(j+1)/
fnol-
(lambda2(j+1)+h*0.5*n21)*cnol+(lambda5(j+1)+h*0.
5*n51)*bempat*D1(j+1)));
n32=h*(-
((lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu*I1(j+1)*M1(j+1)-
2*(lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu*I1(j+1)*M1(j+1)
*C1(j+1)/fsatu+(lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu*I1
(j+1)*D1(j+1)-
2*(lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu*I1(j+1)*D1(j+1)
*C1(j+1)/fsatu-(lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*csatu-
(lambda4(j+1)+h*0.5*n41)*ddua*M1(j+1)-

```

```

(lambda5(j+1)+h*0.5*n51)*eempat*I1(j+1)-
(lambda6(j+1)+h*0.5*n61)*dtiga*D1(j+1));
n42=h*(-(1-
(lambda1(j+1)+h*0.5*n11)*cdelapan*N1(j+1)+(lambda
a3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu*I1(j+1)*C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu*I1(j+1)/fsatu*(C1
(j+1)^2)+(lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*ctujuh*Cr(i)*I
1(j+1)+(lambda4(j+1)+h*0.5*n41)*bdua-
2*(lambda4(j+1)+h*0.5*n41)*bdua/fdua*M1(j+1)-
(lambda4(j+1)+h*0.5*n41)*ddua*C1(j+1)-
(lambda4(j+1)+h*0.5*n41)*gama*Cr(i));
n52=h*(-
((lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu*M1(j+1)*C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu/fsatu*M1(j+1)*(C1
(j+1)^2)+(lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu*D1(j+1)*
C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu/fsatu*D1(j+1)*(C1
(j+1)^2)+(lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*ctujuh*M1(j+1)
*Cr(i)-(lambda5(j+1)+h*0.5*n51)*eempat*C1(j+1)-
(lambda5(j+1)+h*0.5*n51)*cempat));
n62=h*(-((lambda2(j+1)+h*0.5*n21)*bnol*H1(j+1)-
(lambda2(j+1)+h*0.5*n21)*bnol/fnol*(H1(j+1)^2)+(
lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu*I1(j+1)*C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*0.5*n31)*bsatu/fsatu*I1(j+1)*(C1
(j+1)^2)+(lambda5(j+1)+h*0.5*n51)*bempat*H1(j+1)
-(lambda6(j+1)+h*0.5*n61)*dtiga*C1(j+1)));
n13=h*(-((lambda1(j+1)+h*0.5*n12)*rdua-
2*(lambda1(j+1)+h*0.5*n12)*rdua*btiga*N1(j+1)-
(lambda1(j+1)+h*0.5*n12)*clima*Cr(i)-
(lambda1(j+1)+h*0.5*n12)*cdelapan*M1(j+1)-
(lambda1(j+1)+h*0.5*n12)*cenam));
n23=h*(-((lambda2(j+1)+h*0.5*n22)*bnol*D1(j+1)-
2*(lambda2(j+1)+h*0.5*n22)*bnol*D1(j+1)*H1(j+1)/
fnol-
(lambda2(j+1)+h*0.5*n22)*cnol+(lambda5(j+1)+h*0.
5*n52)*bempat*D1(j+1)));
n33=h*(-
((lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu*I1(j+1)*M1(j+1)-
2*(lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu*I1(j+1)*M1(j+1)
*C1(j+1)/fsatu+(lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu*I1

```

```

(j+1)*D1(j+1)-
2*(lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu*I1(j+1)*D1(j+1)
*C1(j+1)/fsatu-(lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*csatu-
(lambda4(j+1)+h*0.5*n42)*ddua*M1(j+1)-
(lambda5(j+1)+h*0.5*n52)*eempat*I1(j+1)-
(lambda6(j+1)+h*0.5*n62)*dtiga*D1(j+1));
n43=h*(-(1-
(lambda1(j+1)+h*0.5*n12)*cdelapan*N1(j+1)+(lambda
a3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu*I1(j+1)*C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu*I1(j+1)/fsatu*(C1
(j+1)^2)+(lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*ctujuh*Cr(i)*I
1(j+1)+(lambda4(j+1)+h*0.5*n42)*bdua-
2*(lambda4(j+1)+h*0.5*n42)*bdua/fdua*M1(j+1)-
(lambda4(j+1)+h*0.5*n42)*ddua*C1(j+1)-
(lambda4(j+1)+h*0.5*n42)*gama*Cr(i));
n53=h*(-
((lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu*M1(j+1)*C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu/fsatu*M1(j+1)*(C1
(j+1)^2)+(lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu*D1(j+1)*
C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu/fsatu*D1(j+1)*(C1
(j+1)^2)+(lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*ctujuh*M1(j+1)
*Cr(i)-(lambda5(j+1)+h*0.5*n52)*eempat*C1(j+1)-
(lambda5(j+1)+h*0.5*n52)*cempat));
n63=h*(-((lambda2(j+1)+h*0.5*n22)*bnol*H1(j+1)-
(lambda2(j+1)+h*0.5*n22)*bnol/fno1*(H1(j+1)^2)+(
lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu*I1(j+1)*C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*0.5*n32)*bsatu/fsatu*I1(j+1)*(C1
(j+1)^2)+(lambda5(j+1)+h*0.5*n52)*bempat*H1(j+1)
-(lambda6(j+1)+h*0.5*n62)*dtiga*C1(j+1)));
n14=h*(-((lambda1(j+1)+h*n13)*rdua-
2*(lambda1(j+1)+h*n13)*rdua*btiga*N1(j+1)-
(lambda1(j+1)+h*n13)*clima*Cr(i)-
(lambda1(j+1)+h*n13)*cdelapan*M1(j+1)-
(lambda1(j+1)+h*n13)*cenam));
n24=h*(-((lambda2(j+1)+h*n23)*bnol*D1(j+1)-
2*(lambda2(j+1)+h*n23)*bnol*D1(j+1)*H1(j+1)/fno1
-
(lambda2(j+1)+h*n23)*cnol+(lambda5(j+1)+h*n53)*b
empat*D1(j+1)));

```

```

n34=h*(-
((lambda3(j+1)+h*n33)*bsatu*I1(j+1)*M1(j+1)-
2*(lambda3(j+1)+h*n33)*bsatu*I1(j+1)*M1(j+1)*C1(
j+1)/fsatu+(lambda3(j+1)+h*n33)*bsatu*I1(j+1)*D1
(j+1)-
2*(lambda3(j+1)+h*n33)*bsatu*I1(j+1)*D1(j+1)*C1(
j+1)/fsatu-(lambda3(j+1)+h*n33)*csatu-
(lambda4(j+1)+h*n43)*ddua*M1(j+1)-
(lambda5(j+1)+h*n53)*eempat*I1(j+1)-
(lambda6(j+1)+h*n63)*dtiga*D1(j+1));
n44=h*(-(1-
(lambda1(j+1)+h*n13)*cdelapan*N1(j+1)+(lambda3(j
+1)+h*n33)*bsatu*I1(j+1)*C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*n33)*bsatu*I1(j+1)/fsatu*(C1(j+1
)^2)+(lambda3(j+1)+h*n33)*ctujuh*Cr(i)*I1(j+1)+(
lambda4(j+1)+h*n43)*bdua-
2*(lambda4(j+1)+h*n43)*bdua/fdua*M1(j+1)-
(lambda4(j+1)+h*n43)*ddua*C1(j+1)-
(lambda4(j+1)+h*n43)*gama*Cr(i)));
n54=h*(-
((lambda3(j+1)+h*n33)*bsatu*M1(j+1)*C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*n33)*bsatu/fsatu*M1(j+1)*(C1(j+1
)^2)+(lambda3(j+1)+h*n33)*bsatu*D1(j+1)*C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*n33)*bsatu/fsatu*D1(j+1)*(C1(j+1
)^2)+(lambda3(j+1)+h*n33)*ctujuh*M1(j+1)*Cr(i)-
(lambda5(j+1)+h*n53)*eempat*C1(j+1)-
(lambda5(j+1)+h*n53)*cempat));
n64=h*(-((lambda2(j+1)+h*n23)*bnol*H1(j+1)-
(lambda2(j+1)+h*n23)*bnol/fnol*(H1(j+1)^2)+(lamb
da3(j+1)+h*n33)*bsatu*I1(j+1)*C1(j+1)-
(lambda3(j+1)+h*n33)*bsatu/fsatu*I1(j+1)*(C1(j+1
)^2)+(lambda5(j+1)+h*n53)*bempat*H1(j+1)-
(lambda6(j+1)+h*n63)*dtiga*C1(j+1)));
n1=(n11+2*n12+2*n13+n14)/6;
n2=(n21+2*n22+2*n23+n24)/6;
n3=(n31+2*n32+2*n33+n34)/6;
n4=(n41+2*n42+2*n43+n44)/6;
n5=(n51+2*n52+2*n53+n54)/6;
n6=(n61+2*n62+2*n63+n64)/6;
lambda1(j)=lambda1(j+1)-n1;

```

```

lambda2(j)=lambda3(j+1)-n2;
lambda3(j)=lambda3(j+1)-n3;
lambda4(j)=lambda4(j+1)-n4;
lambda5(j)=lambda5(j+1)-n5;
lambda6(j)=lambda6(j+1)-n6;
end
Cr_1=(lamda1*clima*N1(j+1)-
lambda3*ctujuh*M1(j+1)*I1(j+1)+lambda4*gama*M1(j
+1))/R;
u_1=-lambda6*(1/Y);
Cr1=min(1,max(0,Cr_1));
u1=min(1,max(0,u_1));
Cr=0.5*(Cr1+oldCr);
u=0.5*(u1+oldu);
err1=sum(abs(oldu-u)); err2=sum(abs(oldCr-Cr));
err1;
err2;
t=(M1(i))+( (R.*Cr.^2)./2)+( (Y.*u.^2)./2);
J=sum(t*h);
end

```

LAMPIRAN 3

PENDEKATAN DERET TAYLOR

$$\begin{aligned} & f_1(N, h, C, M, I, D) \\ &= \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} (N - \bar{N}) + \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} (h - \bar{h}) \\ &+ \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} (C - \bar{C}) + \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} (M - \bar{M}) \\ &+ \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} (I - \bar{I}) + \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} (D - \bar{D}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & f_2(N, h, C, M, I, D) \\ &= \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} (N - \bar{N}) + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} (h - \bar{h}) \\ &+ \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} (C - \bar{C}) + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} (M - \bar{M}) \\ &+ \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} (I - \bar{I}) + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} (D - \bar{D}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & f_3(N, h, C, M, I, D) \\ &= \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} (N - \bar{N}) + \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} (h - \bar{h}) \\ &+ \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} (C - \bar{C}) + \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} (M - \bar{M}) \\ &+ \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} (I - \bar{I}) + \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} (D - \bar{D}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& f_4(\mathbf{N}, \mathbf{h}, \mathbf{C}, \mathbf{M}, \mathbf{I}, \mathbf{D}) \\
&= \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} (N - \bar{N}) + \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} (h - \bar{h}) \\
&+ \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} (C - \bar{C}) + \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} (M - \bar{M}) \\
&+ \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} (I - \bar{I}) + \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} (D - \bar{D})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& f_5(\mathbf{N}, \mathbf{h}, \mathbf{C}, \mathbf{M}, \mathbf{I}, \mathbf{D}) \\
&= \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} (N - \bar{N}) + \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} (h - \bar{h}) \\
&+ \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} (C - \bar{C}) + \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} (M - \bar{M}) \\
&+ \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} (I - \bar{I}) + \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} (D - \bar{D})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& f_6(\mathbf{N}, \mathbf{h}, \mathbf{C}, \mathbf{M}, \mathbf{I}, \mathbf{D}) \\
&= \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} (N - \bar{N}) + \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} (h - \bar{h}) \\
&+ \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} (C - \bar{C}) + \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} (M - \bar{M}) \\
&+ \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} (I - \bar{I}) + \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} (D - \bar{D})
\end{aligned}$$

Kemudian didefinisikan

$$\bar{\bar{N}} = N - \bar{N}$$

$$\bar{\bar{h}} = h - \bar{h}$$

$$\bar{\bar{C}} = C - \bar{C}$$

$$\bar{\bar{M}} = M - \bar{M}$$

$$\bar{\bar{I}} = I - \bar{I}$$

$$\bar{\bar{D}} = D - \bar{D}$$

Penurunan parsial dari persamaan (4.1)-(4.6) diperoleh :

$$\begin{aligned}
 \dot{N} &= f_1(N, h, C, M, I, D) \\
 &= \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} \bar{h} \\
 &\quad + \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} \bar{C} + \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} \bar{M} \\
 &\quad + \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} \bar{I} + \frac{\partial f_1(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} \bar{D}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \dot{h} &= f_2(N, h, C, M, I, D) \\
 &= \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} \bar{h} \\
 &\quad + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} \bar{C} + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} \bar{M} \\
 &\quad + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} \bar{I} + \frac{\partial f_2(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} \bar{D}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \dot{C} &= f_3(N, h, C, M, I, D) \\
 &= \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} \bar{h} \\
 &\quad + \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} \bar{C} + \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} \bar{M} \\
 &\quad + \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} \bar{I} + \frac{\partial f_3(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} \bar{D}
 \end{aligned}$$

\dot{M}

$$\begin{aligned} &= f_4(N, h, C, M, I, D) \\ &= \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} \bar{h} \\ &\quad + \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} \bar{C} + \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} \bar{M} \\ &\quad + \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} \bar{I} + \frac{\partial f_4(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} \bar{D} \end{aligned}$$

\dot{I}

$$\begin{aligned} &= f_5(N, h, C, M, I, D) \\ &= \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} \bar{h} \\ &\quad + \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} \bar{C} + \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} \bar{M} \\ &\quad + \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} \bar{I} + \frac{\partial f_5(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} \bar{D} \end{aligned}$$

\dot{D}

$$\begin{aligned} &= f_6(N, h, C, M, I, D) \\ &= \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial N} \bar{N} + \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial h} \bar{h} \\ &\quad + \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial C} \bar{C} + \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial M} \bar{M} \\ &\quad + \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial I} \bar{I} + \frac{\partial f_6(\bar{N}, \bar{h}, \bar{C}, \bar{M}, \bar{I}, \bar{D})}{\partial D} \bar{D} \end{aligned}$$

Jika dinyatakan dalam bentuk matriks, maka didapat

$$\begin{pmatrix} \dot{N} \\ \dot{h} \\ \dot{C} \\ \dot{M} \\ \dot{I} \\ \dot{D} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial N} & \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial h} & \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial C} & \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial M} & \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial I} & \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial D} \\ \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial N} & \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial h} & \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial C} & \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial M} & \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial I} & \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial D} \\ \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial N} & \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial h} & \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial C} & \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial M} & \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial I} & \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial D} \\ \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial N} & \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial h} & \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial C} & \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial M} & \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial I} & \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial D} \\ \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial N} & \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial h} & \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial C} & \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial M} & \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial I} & \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial D} \\ \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial N} & \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial h} & \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial C} & \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial M} & \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial I} & \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial D} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \bar{N} \\ \bar{h} \\ \bar{C} \\ \bar{M} \\ \bar{I} \\ \bar{D} \end{pmatrix}$$

Dengan mensubstitusikan persamaan (4.1) – (4.6) pada sistem $(f_1, f_2, f_3, f_4, f_5, f_6)^T$, maka didapat :

$$f_1(N, h, C, M, I, D) = r_2 N(1 - b_3 N) - c_5 N C r - c_8 N M - c_6 N$$

$$f_2(N, h, C, M, I, D) = a_0 + b_0 D h \left(1 - \frac{H}{f_0}\right) - c_0 h$$

$$f_3(N, h, C, M, I, D) = a_1 + b_1 I(M + D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1 C + C_7 C r M I$$

$$f_4(N, h, C, M, I, D) = b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right) - d_2 M C - \gamma C r M$$

$$f_5(N, h, C, M, I, D) = b_4 D h - e_4 I C - c_4 I$$

$$f_6(N, h, C, M, I, D) = -d_3 D C + u$$

Kemudian diperoleh :

$$\begin{aligned} 1. \quad \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial N} &= \frac{r_2 N(1-b_3 N) - c_5 N C r - c_8 N M - c_6 N}{\partial N} \\ &= r_2 N - 2r_2 b_3 N - c_5 C r - c_8 M - c_6 = Q_{11} \end{aligned}$$

$$2. \quad \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial h} = \frac{r_2 N(1-b_3 N) - c_5 N C r - c_8 N M - c_6 N}{\partial h} = 0$$

$$3. \quad \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial C} = \frac{r_2 N(1-b_3 N) - c_5 N C r - c_8 N M - c_6 N}{\partial C} = 0$$

$$4. \quad \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial M} = \frac{r_2 N(1-b_3 N) - c_5 N C r - c_8 N M - c_6 N}{\partial M} = -c_8 N = Q_{14}$$

$$5. \quad \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial I} = \frac{r_2 N(1-b_3 N) - c_5 N C r - c_8 N M - c_6 N}{\partial I} = 0$$

$$6. \quad \frac{\partial f_1(\bar{E})}{\partial D} = \frac{r_2 N(1-b_3 N) - c_5 N C r - c_8 N M - c_6 N}{\partial D} = 0$$

$$7. \quad \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial N} = \frac{a_0 + b_0 D h \left(1 - \frac{h}{f_0}\right) - c_0 h}{\partial N} = 0$$

$$8. \quad \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial h} = \frac{a_0 + b_0 D h \left(1 - \frac{h}{f_0}\right) - c_0 h}{\partial h} = b_0 D - \frac{2b_0 D h}{f_0} - c_0 = Q_{22}$$

$$9. \quad \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial C} = \frac{a_0 + b_0 D h \left(1 - \frac{h}{f_0}\right) - c_0 h}{\partial C} = 0$$

$$10. \quad \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial M} = \frac{a_0 + b_0 D h \left(1 - \frac{h}{f_0}\right) - c_0 h}{\partial M} = 0$$

$$11. \quad \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial I} = \frac{a_0 + b_0 D h \left(1 - \frac{h}{f_0}\right) - c_0 h}{\partial I} = 0$$

$$12. \quad \frac{\partial f_2(\bar{E})}{\partial D} = \frac{a_0 + b_0 D h \left(1 - \frac{h}{f_0}\right) - c_0 h}{\partial D} = b_0 h - b_0 \frac{h^2}{f_0} = Q_{26}$$

$$13. \quad \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial N} = \frac{a_1 + b_1 I(M+D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1 C + C_7 C r M I}{\partial N} = 0$$

$$14. \quad \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial h} = \frac{a_1 + b_1 I(M+D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1 C + C_7 C r M I}{\partial h} = 0$$

- $$\begin{aligned}
15. \quad \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial C} &= \frac{a_1 + b_1 I(M+D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1 C + C_7 CrMI}{\partial C} = b_1 IM - \\
&\quad 2 \frac{b_1 IMC}{f_1} + b_1 ID - 2 \frac{b_1 IDC}{f_1} - c_1 = Q_{33} \\
16. \quad \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial M} &= \frac{a_1 + b_1 I(M+D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1 C + C_7 CrMI}{\partial M} = b_1 IC - \\
&\quad \frac{b_1 IC^2}{f_1} + C_7 CrI = Q_{34} \\
17. \quad \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial I} &= \frac{a_1 + b_1 I(M+D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1 C + C_7 CrMI}{\partial I} = b_1 CM - \\
&\quad \frac{b_1 MC^2}{f_1} + b_1 CD - \frac{b_1 DC^2}{f_1} + C_7 CrM = Q_{35} \\
18. \quad \frac{\partial f_3(\bar{E})}{\partial D} &= \frac{a_1 + b_1 I(M+D)C \left(1 - \frac{C}{f_1}\right) - c_1 C + C_7 CrMI}{\partial D} = b_1 CI - \\
&\quad \frac{b_1 IC^2}{f_1} = Q_{36} \\
19. \quad \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial N} &= \frac{b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right) - d_2 MC - \gamma CrM}{\partial N} = 0 \\
20. \quad \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial h} &= \frac{b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right) - d_2 MC - \gamma CrM}{\partial h} = 0 \\
21. \quad \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial C} &= \frac{b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right) - d_2 MC - \gamma CrM}{\partial C} = -d_2 M = Q_{43} \\
22. \quad \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial M} &= \frac{b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right) - d_2 MC - \gamma CrM}{\partial M} = b_2 - 2 \frac{b_2 M}{f_2} - d_2 C - \\
&\quad \gamma Cr = Q_{44}
\end{aligned}$$

$$23. \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial I} = \frac{b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right) - d_2 MC - \gamma CrM}{\partial I} = 0$$

$$24. \frac{\partial f_4(\bar{E})}{\partial D} = \frac{b_2 M \left(1 - \frac{M}{f_2}\right) - d_2 MC - \gamma CrM}{\partial D} = 0$$

$$25. \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial N} = \frac{b_4 Dh - e_4 IC - c_4 I}{\partial N} = 0$$

$$26. \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial h} = \frac{b_4 Dh - e_4 IC - c_4 I}{\partial h} = b_4 D = Q_{52}$$

$$27. \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial C} = \frac{b_4 Dh - e_4 IC - c_4 I}{\partial C} = -e_4 I = Q_{53}$$

$$28. \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial M} = \frac{b_4 Dh - e_4 IC - c_4 I}{\partial M} = 0$$

$$29. \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial I} = \frac{b_4 Dh - e_4 IC - c_4 I}{\partial I} = -e_4 C - c_4 = Q_{55}$$

$$30. \frac{\partial f_5(\bar{E})}{\partial D} = \frac{b_4 Dh - e_4 IC - c_4 I}{\partial D} = b_4 h = Q_{56}$$

$$31. \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial N} = \frac{-d_3 DC + u}{\partial N} = 0$$

$$32. \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial h} = \frac{-d_3 DC + u}{\partial h} = 0$$

$$33. \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial C} = \frac{-d_3 DC + u}{\partial C} = -d_3 D = Q_{63}$$

$$34. \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial M} = \frac{-d_3 DC + u}{\partial M} = 0$$

$$35. \quad \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial I} = \frac{-d_3 DC + u}{\partial I} = 0$$

$$36. \quad \frac{\partial f_6(\bar{E})}{\partial D} = \frac{-d_3 DC + u}{\partial D} = -d_3 C = Q_{66}$$

LAMPIRAN 4
KESTABILAN

$$\begin{vmatrix} Q_{11} - \lambda & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} - \lambda & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} - \lambda & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} - \lambda & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(Q_{11} - \lambda) \begin{vmatrix} Q_{22} - \lambda & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & Q_{33} - \lambda & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & Q_{43} & Q_{44} - \lambda & 0 & 0 \\ Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} - \lambda & Q_{56} \\ 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(Q_{11} - \lambda)(Q_{22} - \lambda) \begin{vmatrix} Q_{33} - \lambda & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ Q_{43} & Q_{44} - \lambda & 0 & 0 \\ Q_{53} & 0 & Q_{55} - \lambda & Q_{56} \\ Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} - \lambda \end{vmatrix} -$$

$$(Q_{11} - \lambda)(Q_{52}) \begin{vmatrix} 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ Q_{33} - \lambda & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ Q_{43} & Q_{44} - \lambda & 0 & 0 \\ Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(Q_{11} - \lambda)(Q_{22} - \lambda)(Q_{33} - \lambda) \begin{vmatrix} Q_{44} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & Q_{55} - \lambda & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{66} - \lambda \end{vmatrix} -$$

$$(Q_{43})(Q_{11} - \lambda)(Q_{22} - \lambda) \begin{vmatrix} Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & Q_{55} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & Q_{66} - \lambda \end{vmatrix} + (Q_{11} -$$

$$\lambda)(Q_{22} - \lambda)(Q_{53}) \begin{vmatrix} Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ Q_{44} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & Q_{66} - \lambda \end{vmatrix} - (Q_{11} - \lambda)(Q_{22} -$$

$$\lambda)(Q_{63}) \begin{vmatrix} Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ Q_{44} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & Q_{55} - \lambda & Q_{56} \end{vmatrix} -$$

$$(Q_{52})(Q_{63})(Q_{35})(Q_{26})(Q_{11} - \lambda)(Q_{22} - \lambda)(Q_{44} - \lambda) = 0$$

Dengan :

$$X_1 = 1$$

$$X_2 = -Q_{11} - Q_{22} - Q_{33} - Q_{44} - Q_{55} - Q_{66}$$

$$X_3 = Q_{11}Q_{66} + Q_{11}Q_{44} + Q_{44}Q_{66} + Q_{11}Q_{55} + Q_{55}Q_{66} +$$

$$Q_{44}Q_{55} + Q_{11}Q_{22} + Q_{22}Q_{66} + Q_{33}Q_{66} + Q_{44}Q_{22} +$$

$$Q_{55}Q_{22} + Q_{44}Q_{33} + Q_{55}Q_{33} + Q_{22}Q_{33} - Q_{34}Q_{43}$$

$$- Q_{53}Q_{35} - Q_{36}Q_{63}$$

$$X_4 = -Q_{33}Q_{22}Q_{44} - Q_{33}Q_{55}Q_{22} - Q_{33}Q_{11}Q_{22} - Q_{33}Q_{66}Q_{22} -$$

$$Q_{44}Q_{11}Q_{22} - Q_{44}Q_{66}Q_{22} - Q_{11}Q_{55}Q_{22} - Q_{55}Q_{66}Q_{22} -$$

$$Q_{44}Q_{33}Q_{11} - Q_{66}Q_{44}Q_{33} - Q_{11}Q_{55}Q_{33} - Q_{55}Q_{66}Q_{33} -$$

$$Q_{44}Q_{55}Q_{22} - Q_{44}Q_{55}Q_{33} - Q_{11}Q_{66}Q_{22} - Q_{33}Q_{66}Q_{11} -$$

$$Q_{44}Q_{55}Q_{11} - Q_{44}Q_{66}Q_{55} - Q_{44}Q_{66}Q_{11} - Q_{55}Q_{66}Q_{11} +$$

$$Q_{43}Q_{34}Q_{11} + Q_{43}Q_{34}Q_{22} + Q_{43}Q_{34}Q_{55} + Q_{43}Q_{34}Q_{66} +$$

$$Q_{44}Q_{35}Q_{53} + Q_{66}Q_{35}Q_{53} + Q_{53}Q_{35}Q_{11} + Q_{53}Q_{35}Q_{22} +$$

$$Q_{63}Q_{36}Q_{11} + Q_{63}Q_{36}Q_{22} + Q_{63}Q_{36}Q_{44} + Q_{63}Q_{36}Q_{55} -$$

$$Q_{56}Q_{35}Q_{63}$$

$$X_5 = Q_{33}Q_{22}Q_{44}Q_{55} + Q_{33}Q_{22}Q_{44}Q_{11} + Q_{33}Q_{22}Q_{55}Q_{11} +$$

$$Q_{33}Q_{22}Q_{44}Q_{66} + Q_{33}Q_{22}Q_{55}Q_{66} + Q_{33}Q_{22}Q_{66}Q_{11} +$$

$$Q_{11}Q_{22}Q_{44}Q_{66} + Q_{66}Q_{22}Q_{55}Q_{11} + Q_{33}Q_{66}Q_{44}Q_{11} +$$

$$Q_{33}Q_{55}Q_{66}Q_{11} + Q_{66}Q_{55}Q_{44}Q_{11} + Q_{22}Q_{55}Q_{44}Q_{11} +$$

$$Q_{66}Q_{55}Q_{44}Q_{22} + Q_{33}Q_{55}Q_{44}Q_{11} + Q_{66}Q_{55}Q_{44}Q_{33} -$$

$$Q_{43}Q_{34}Q_{22}Q_{11} - Q_{43}Q_{55}Q_{34}Q_{11} - Q_{66}Q_{43}Q_{34}Q_{11} -$$

$$Q_{22}Q_{34}Q_{43}Q_{55} - Q_{22}Q_{34}Q_{43}Q_{66} - Q_{66}Q_{34}Q_{43}Q_{55} -$$

$$Q_{36}Q_{35}Q_{63}Q_{52} + Q_{44}Q_{56}Q_{63}Q_{35} - Q_{22}Q_{63}Q_{56}Q_{35} +$$

$$Q_{11}Q_{63}Q_{56}Q_{35} - Q_{63}Q_{36}Q_{44}Q_{55} - Q_{11}Q_{44}Q_{36}Q_{63} -$$

$$Q_{11}Q_{55}Q_{36}Q_{63} - Q_{22}Q_{44}Q_{36}Q_{63} - Q_{22}Q_{55}Q_{36}Q_{63} -$$

$$Q_{22}Q_{11}Q_{36}Q_{63} - Q_{66}Q_{44}Q_{35}Q_{53} - Q_{11}Q_{44}Q_{35}Q_{53} -$$

$$Q_{11}Q_{66}Q_{35}Q_{53} - Q_{22}Q_{44}Q_{35}Q_{53} - Q_{22}Q_{55}Q_{35}Q_{53} -$$

$$Q_{11}Q_{22}Q_{35}Q_{53}$$

$$\begin{aligned}
X_6 = & Q_{11}Q_{52}Q_{63}Q_{35}Q_{26} + Q_{44}Q_{52}Q_{63}Q_{35}Q_{26} - \\
& Q_{11}Q_{44}Q_{63}Q_{35}Q_{56} - Q_{22}Q_{44}Q_{63}Q_{35}Q_{56} - \\
& Q_{56}Q_{63}Q_{11}Q_{35}Q_{22} + Q_{44}Q_{55}Q_{11}Q_{63}Q_{36} + \\
& Q_{44}Q_{22}Q_{55}Q_{36}Q_{63} + Q_{44}Q_{22}Q_{11}Q_{36}Q_{63} + \\
& Q_{55}Q_{22}Q_{11}Q_{36}Q_{63} + Q_{44}Q_{66}Q_{11}Q_{53}Q_{35} + Q_{35}Q_{53}Q_{66}Q_{44} \\
& Q_{22} + Q_{35}Q_{53}Q_{11}Q_{44}Q_{22} + Q_{35}Q_{53}Q_{66}Q_{11}Q_{22} + Q_{34}Q_{43} \\
& Q_{66}Q_{11}Q_{55} + Q_{55}Q_{43}Q_{66}Q_{34}Q_{22} + Q_{34}Q_{43}Q_{55}Q_{11}Q_{22} + \\
& Q_{34}Q_{43}Q_{66}Q_{11}Q_{22} - Q_{66}Q_{44}Q_{55}Q_{11}Q_{22} - Q_{66}Q_{44}Q_{55}Q_{11} \\
& Q_{33} - Q_{11}Q_{55}Q_{44}Q_{33}Q_{22} - Q_{66}Q_{44}Q_{55}Q_{33}Q_{22} - Q_{44}Q_{33} \\
& Q_{66}Q_{11}Q_{22} - Q_{66}Q_{33}Q_{55}Q_{11}Q_{22} \\
X_7 = & Q_{66}Q_{33}Q_{55}Q_{11}Q_{22}Q_{44} - Q_{66}Q_{55}Q_{43}Q_{11}Q_{22}Q_{34} - Q_{66}Q_{35} \\
& Q_{53}Q_{11}Q_{22}Q_{44} - Q_{63}Q_{36}Q_{55}Q_{11}Q_{22}Q_{44} + Q_{63}Q_{35}Q_{56}Q_{11} \\
& Q_{22}Q_{44} - Q_{63}Q_{35}Q_{52}Q_{11}Q_{26}Q_{44}
\end{aligned}$$

LAMPIRAN 5

KETERKONTROLAN

Matriks \bar{B} diperoleh sebagai berikut :

$$\bar{B} = \begin{bmatrix} -c_5 N & 0 \\ 0 & 0 \\ c_7 MI & 0 \\ -\gamma M & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} B_{11} & 0 \\ 0 & 0 \\ B_{31} & 0 \\ B_{41} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & B_{62} \end{bmatrix}$$

Matriks \overline{AB} dapat diperoleh sebagai berikut :

$$\overline{AB} = \begin{bmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} B_{11} & 0 \\ 0 & 0 \\ B_{31} & 0 \\ B_{41} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & B_{62} \end{bmatrix} =$$

$$\begin{bmatrix} Q_{11}B_{11} + Q_{14}B_{41} & 0 \\ 0 & Q_{26}B_{62} \\ Q_{33}B_{31} + Q_{34}B_{41} & Q_{36}B_{62} \\ Q_{43}B_{41} + Q_{44}B_{41} & 0 \\ Q_{53}B_{31} & Q_{56}B_{62} \\ Q_{63}B_{31} & Q_{66}B_{62} \end{bmatrix}$$

Dengan memisalkan :

$$C_{11} = Q_{11}B_{11} + Q_{14}B_{41}$$

$$C_{31} = Q_{33}B_{31} + Q_{34}B_{41}$$

$$C_{41} = Q_{43}B_{41} + Q_{44}B_{41}$$

$$C_{51} = Q_{53}B_{31}$$

$$C_{61} = Q_{63}B_{31}$$

$$C_{22} = Q_{26}B_{62}$$

$$C_{32} = Q_{36}B_{62}$$

$$C_{52} = Q_{56}B_{62}$$

$$C_{62} = Q_{66}B_{62}$$

Sehingga didapat,

$$\overline{AB} = \begin{bmatrix} C_{11} & 0 \\ 0 & C_{22} \\ C_{31} & C_{32} \\ C_{41} & 0 \\ C_{51} & C_{52} \\ C_{61} & C_{62} \end{bmatrix}$$

Matriks $\overline{A^2B}$ dapat diperoleh sebagai berikut :

$$\overline{A^2B} = \begin{bmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_{11} & 0 \\ 0 & C_{22} \\ C_{31} & C_{32} \\ C_{41} & 0 \\ C_{51} & C_{52} \\ C_{61} & C_{62} \end{bmatrix} =$$

$$\begin{bmatrix} Q_{11}C_{11} & 0 \\ Q_{26}C_{61} & Q_{22}C_{22} + Q_{26}C_{62} \\ Q_{33}C_{31} + Q_{34}C_{41} + Q_{35}C_{51} + Q_{36}C_{61} & Q_{33}C_{32} + Q_{35}C_{52} + Q_{36}C_{62} \\ Q_{43}C_{31} + Q_{44}C_{41} & Q_{43}C_{32} \\ Q_{53}C_{31} + Q_{55}C_{51} + Q_{56}C_{61} & Q_{52}C_{22} + Q_{53}C_{32} + Q_{55}C_{52} + Q_{56}C_{62} \\ Q_{63}C_{31} + Q_{66}C_{61} & Q_{63}C_{32} + Q_{66}C_{62} \end{bmatrix}$$

Dengan memisalkan,

$$D_{11} = Q_{11}C_{11}$$

$$D_{21} = Q_{26}C_{61}$$

$$D_{31} = Q_{33}C_{31} + Q_{34}C_{41} + Q_{35}C_{51} + Q_{36}C_{61}$$

$$D_{41} = Q_{43}C_{31} + Q_{44}C_{41}$$

$$D_{51} = Q_{53}C_{31} + Q_{55}C_{51} + Q_{56}C_{61}$$

$$D_{61} = Q_{63}C_{31} + Q_{66}C_{61}$$

$$D_{22} = Q_{22}C_{22} + Q_{26}C_{62}$$

$$D_{32} = Q_{33}C_{32} + Q_{35}C_{52} + Q_{36}C_{62}$$

$$D_{42} = Q_{43}C_{32}$$

$$D_{52} = Q_{52}C_{22} + Q_{53}C_{32} + Q_{55}C_{52} + Q_{56}C_{62}$$

$$D_{62} = Q_{63}C_{32} + Q_{66}C_{62}$$

Sehingga didapat,

$$\begin{bmatrix} D_{11} & 0 \\ D_{21} & D_{22} \\ D_{31} & D_{32} \\ D_{41} & D_{42} \\ D_{51} & D_{52} \\ D_{61} & D_{62} \end{bmatrix}$$

Matriks $\overline{A^3 B}$ dapat diperoleh sebagai berikut :

$$\overline{A^3 B} = \begin{bmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} D_{11} & 0 \\ D_{21} & D_{22} \\ D_{31} & D_{32} \\ D_{41} & D_{42} \\ D_{51} & D_{52} \\ D_{61} & D_{62} \end{bmatrix} =$$

$$\begin{bmatrix} Q_{11}D_{11} + Q_{14}D_{41} & Q_{14}D_{42} \\ Q_{22}D_{21} + Q_{26}D_{61} & Q_{22}D_{22} + Q_{26}D_{62} \\ Q_{33}D_{31} + Q_{34}D_{41} + Q_{35}D_{51} + Q_{36}D_{61} & Q_{33}D_{32} + Q_{34}D_{42} + Q_{35}D_{52} + Q_{36}D_{62} \\ Q_{43}D_{31} + Q_{44}D_{41} & Q_{43}D_{32} + Q_{44}D_{42} \\ Q_{52}D_{21} + Q_{53}D_{31} + Q_{55}D_{51} + Q_{56}D_{61} & Q_{52}D_{22} + Q_{53}D_{32} + Q_{55}D_{52} + Q_{56}D_{62} \\ Q_{63}D_{31} + Q_{66}D_{61} & Q_{63}D_{32} + Q_{66}D_{62} \end{bmatrix}$$

Dengan memisalkan,

$$E_{11} = Q_{11}D_{11} + Q_{14}D_{41}$$

$$E_{21} = Q_{22}D_{21} + Q_{26}D_{61}$$

$$E_{31} = Q_{33}D_{31} + Q_{34}D_{41} + Q_{35}D_{51} + Q_{36}D_{61}$$

$$E_{41} = Q_{43}D_{31} + Q_{44}D_{41}$$

$$E_{51} = Q_{52}D_{21} + Q_{53}D_{31} + Q_{55}D_{51} + Q_{56}D_{61}$$

$$E_{61} = Q_{63}D_{31} + Q_{66}D_{61}$$

$$E_{12} = Q_{14}D_{42}$$

$$E_{22} = Q_{22}D_{22} + Q_{26}D_{62}$$

$$E_{32} = Q_{33}D_{32} + Q_{34}D_{42} + Q_{35}D_{52} + Q_{36}D_{62}$$

$$E_{42} = Q_{43}D_{32} + Q_{44}D_{42}$$

$$E_{52} = Q_{52}D_{22} + Q_{53}D_{32} + Q_{55}D_{52} + Q_{56}D_{62}$$

$$E_{62} = Q_{63}D_{32} + Q_{66}D_{62}$$

Sehingga didapat,

$$\begin{bmatrix} E_{11} & E_{12} \\ E_{21} & E_{22} \\ E_{31} & E_{32} \\ E_{41} & E_{42} \\ E_{51} & E_{52} \\ E_{61} & E_{62} \end{bmatrix}$$

Matriks $\overline{A^4B}$ dapat diperoleh sebagai berikut :

$$\overline{A^4B} = \begin{bmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} E_{11} & E_{12} \\ E_{21} & E_{22} \\ E_{31} & E_{32} \\ E_{41} & E_{42} \\ E_{51} & E_{52} \\ E_{61} & E_{62} \end{bmatrix} =$$

$$\begin{bmatrix} Q_{11}E_{11} + Q_{14}E_{41} & Q_{11}E_{12} + Q_{14}E_{42} \\ Q_{22}E_{21} + Q_{26}E_{61} & Q_{22}E_{22} + Q_{26}E_{62} \\ Q_{33}E_{31} + Q_{34}E_{41} + Q_{35}E_{51} + Q_{36}E_{61} & Q_{33}E_{32} + Q_{34}E_{42} + Q_{35}E_{52} + Q_{36}E_{62} \\ Q_{43}E_{31} + Q_{44}E_{41} & Q_{43}E_{32} + Q_{44}E_{42} \\ Q_{52}E_{21} + Q_{53}E_{31} + Q_{55}E_{51} + Q_{56}E_{61} & Q_{52}E_{22} + Q_{53}E_{32} + Q_{55}E_{52} + Q_{56}E_{62} \\ Q_{63}E_{31} + Q_{66}E_{61} & Q_{63}E_{32} + Q_{66}E_{62} \end{bmatrix}$$

Dengan memisalkan

$$F_{11} = Q_{11}E_{11} + Q_{14}E_{41}$$

$$F_{21} = Q_{22}E_{21} + Q_{26}E_{61}$$

$$F_{31} = Q_{33}E_{31} + Q_{34}E_{41} + Q_{35}E_{51} + Q_{36}E_{61}$$

$$F_{41} = Q_{43}E_{31} + Q_{44}E_{41}$$

$$F_{51} = Q_{52}E_{21} + Q_{53}E_{31} + Q_{55}E_{51} + Q_{56}E_{61}$$

$$F_{61} = Q_{63}E_{31} + Q_{66}E_{61}$$

$$F_{12} = Q_{11}E_{12} + Q_{14}E_{42}$$

$$F_{22} = Q_{22}E_{22} + Q_{26}E_{62}$$

$$F_{32} = Q_{33}E_{32} + Q_{34}E_{42} + Q_{35}E_{52} + Q_{36}E_{62}$$

$$F_{42} = Q_{43}E_{32} + Q_{44}E_{42}$$

$$F_{52} = Q_{52}E_{22} + Q_{53}E_{32} + Q_{55}E_{52} + Q_{56}E_{62}$$

$$F_{62} = Q_{63}E_{32} + Q_{66}E_{62}$$

Sehingga didapat :

$$\begin{bmatrix} F_{11} & F_{12} \\ F_{21} & F_{22} \\ F_{31} & F_{32} \\ F_{41} & F_{42} \\ F_{51} & F_{52} \\ F_{61} & F_{62} \end{bmatrix}$$

Matriks $\overline{A^5 B}$ dapat diperoleh sebagai berikut :

$$\overline{A^5 B} = \begin{bmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} F_{11} & F_{12} \\ F_{21} & F_{22} \\ F_{31} & F_{32} \\ F_{41} & F_{42} \\ F_{51} & F_{52} \\ F_{61} & F_{62} \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} Q_{11}F_{11} + Q_{14}F_{41} & Q_{11}F_{12} + Q_{14}F_{42} \\ Q_{22}F_{21} + Q_{26}F_{61} & Q_{22}F_{22} + Q_{26}F_{62} \\ Q_{33}F_{31} + Q_{34}F_{41} + Q_{35}F_{51} + Q_{36}F_{61} & Q_{33}F_{32} + Q_{34}F_{42} + Q_{35}F_{52} + Q_{36}F_{62} \\ Q_{43}F_{31} + Q_{44}F_{41} & Q_{43}F_{32} + Q_{44}F_{42} \\ Q_{52}F_{21} + Q_{53}F_{31} + Q_{55}F_{51} + Q_{56}F_{61} & Q_{52}F_{22} + Q_{53}F_{32} + Q_{55}F_{52} + Q_{56}F_{62} \\ Q_{63}F_{31} + Q_{66}F_{61} & Q_{63}F_{32} + Q_{66}F_{62} \end{bmatrix}$$

Dengan memisalkan

$$G_{11} = Q_{11}F_{11} + Q_{14}F_{41}$$

$$G_{21} = Q_{22}F_{21} + Q_{26}F_{61}$$

$$G_{31} = Q_{33}F_{31} + Q_{34}F_{41} + Q_{35}F_{51} + Q_{36}F_{61}$$

$$G_{41} = Q_{43}F_{31} + Q_{44}F_{41}$$

$$G_{51} = Q_{52}F_{21} + Q_{53}F_{31} + Q_{55}F_{51} + Q_{56}F_{61}$$

$$G_{61} = Q_{63}F_{31} + Q_{66}F_{61}$$

$$G_{12} = Q_{11}F_{12} + Q_{14}F_{42}$$

$$G_{22} = Q_{22}F_{22} + Q_{26}F_{62}$$

$$G_{32} = Q_{33}F_{32} + Q_{34}F_{42} + Q_{35}F_{52} + Q_{36}F_{62}$$

$$G_{42} = Q_{43}F_{32} + Q_{44}F_{42}$$

$$G_{52} = Q_{52}F_{22} + Q_{53}F_{32} + Q_{55}F_{52} + Q_{56}F_{62}$$

$$G_{62} = Q_{63}F_{32} + Q_{66}F_{62}$$

Sehingga didapat,

$$\begin{bmatrix} G_{11} & G_{12} \\ G_{21} & G_{22} \\ G_{31} & G_{32} \\ G_{41} & G_{42} \\ G_{51} & G_{52} \\ G_{61} & G_{62} \end{bmatrix}$$

Dengan memasukkan parameter dan titik kesetimbangan \overline{E}_1 maka akan diperoleh :

$$M_c = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2E-3 & 0 & -1,37E-5 & 0 & 7,6E-8 & 0 & -3,9E-10 & 0 \\ 0 & 0 & 3E-6 & 0 & -3,3E-7 & 3,35E-8 & 7E-9 & -5,6E-10 & -1,3E-10 & 7E-12 & 2,2E-12 \\ -0,76 & 0 & 0,079 & 0 & -1,46E-3 & 0 & 2,3E-5 & -2,8E-9 & -4E-7 & 9,7E-11 & 6,7E-9 \\ 0 & 0 & 0 & 2E-4 & 0 & -2,4E-6 & 0 & 2,4E-8 & 0 & -2,4E-10 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & -2E-3 & 0 & 4E-6 & 0 & -8E-9 & 0 & 1,6E-11 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ 2E-12 \\ -7,7E-14 \\ -2,3E-12 \\ 2,5E-12 \\ -3,2E-14 \end{bmatrix}$$

Dengan memasukkan parameter dan titik kesetimbangan \overline{E}_2 maka akan diperoleh :

$$M_c = \begin{bmatrix} -0,38 & 0 & 0,297 & 0 & -0,099 & 0 & 0,03 & 0 & -0,01 & 3,3E-10 & 3,7E-3 \\ 0 & 0 & 0 & 2E-3 & 0 & -1,37E-5 & 0 & 7,6E-8 & 0 & -3,9E-10 & 0 \\ 0 & 0 & 1,62E-6 & 0 & -9,5E-8 & 1,76E-8 & 1,27E-9 & -0,29E-10 & -1,3E-11 & 3,6E-13 & 1,3E-13 \\ -0,41 & 0 & 0,022 & 0 & -1,96E-4 & 0 & 1,77E-6 & -0,79E-10 & -1,6E-8 & 2E-11 & 1,4E-10 \\ 0 & 0 & 0 & 2E-4 & 0 & -2,4E-6 & 0 & 2,4E-8 & 0 & -2,4E-10 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & -2E-3 & 0 & 4E-6 & 0 & -8E-9 & 0 & 1,6E-11 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1,2E-10 \\ 2E-12 \\ -4E-14 \\ -3,5E-13 \\ 2,5E-12 \\ -3,2E-14 \end{bmatrix}$$

LAMPIRAN 6

KETERAMATAN

Matriks CA dapat diperoleh sebagai berikut :

$CA =$

$$(0 \ 0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0) \begin{pmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{pmatrix}$$

$$= (0 \ 0 \ Q_{43} \ Q_{44} \ 0 \ 0)$$

Matriks CA^2 dapat diperoleh sebagai berikut :

$CA^2 =$

$$(0 \ 0 \ Q_{43} \ Q_{44} \ 0 \ 0) \begin{pmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{pmatrix} =$$

$$(0 \ 0 \ Q_{43}Q_{33} + Q_{44}Q_{43} \ Q_{43}Q_{34} + Q_{44}Q_{44} \ Q_{35}Q_{43} \ Q_{43}Q_{36})$$

Dengan memisalkan,

$$w_1 = Q_{43}Q_{33} + Q_{44}Q_{43}$$

$$w_2 = Q_{43}Q_{34} + Q_{44}Q_{44}$$

$$w_3 = Q_{35}Q_{43}$$

$$w_4 = Q_{43}Q_{36}$$

Sehingga didapatkan

$$(0 \ 0 \ w_1 \ w_2 \ w_3 \ w_4)$$

Matriks CA^3 dapat diperoleh sebagai berikut :

$$CA^3 =$$

$$(0 \ 0 \ w_1 \ w_2 \ w_3 \ w_4) \begin{pmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{pmatrix}$$

$$= (0 \ Q_{52}w_3 \ w_1Q_{33} + w_2Q_{43} + w_3Q_{53} + w_4Q_{63} \ w_1Q_{34} + w_2Q_{44} \ Q_{35}w_1 + Q_{55}w_5 \ w_1Q_{36} + w_3Q_{56} + w_4Q_{66})$$

Dengan memisalkan,

$$i_1 = Q_{52}w_3$$

$$i_2 = w_1Q_{33} + w_2Q_{43} + w_3Q_{53} + w_4Q_{63}$$

$$i_3 = w_1Q_{34} + w_2Q_{44}$$

$$i_4 = Q_{35}w_1 + Q_{55}w_5$$

$$i_5 = w_1Q_{36} + w_3Q_{56} + w_4Q_{66}$$

Sehingga didapatkan

$$(0 \ i_1 \ i_2 \ i_3 \ i_4 \ i_5)$$

Matriks CA^4 dapat diperoleh sebagai berikut :

$$CA^4 =$$

$$(0 \ i_1 \ i_2 \ i_3 \ i_4 \ i_5) \begin{pmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{pmatrix}$$

$$= (0 \ Q_{52}i_4 + Q_{22}i_1 \ i_2Q_{33} + i_3Q_{43} + i_4Q_{53} + i_5Q_{63} \ i_2Q_{34} + i_3Q_{44} \ Q_{35}i_2 + Q_{55}i_4 \ i_1Q_{26} + i_2Q_{36} + i_4Q_{56} + i_5Q_{66})$$

Dengan memisalkan,

$$K_1 = Q_{52}i_4 + Q_{22}i_1$$

$$K_2 = i_2Q_{33} + i_3Q_{43} + i_4Q_{53} + i_5Q_{63}$$

$$K_3 = i_2Q_{34} + i_3Q_{44}$$

$$K_4 = Q_{35}i_2 + Q_{55}i_4$$

$$K_5 = i_1 Q_{26} + i_2 Q_{36} + i_4 Q_{56} + i_5 Q_{66}$$

Sehingga didapatkan

$$(0 \quad K_1 \quad K_2 \quad K_3 \quad K_4 \quad K_5)$$

Matriks CA^5 dapat diperoleh sebagai berikut :

$$CA^5$$

$$= (0 \quad K_1 \quad K_2 \quad K_3 \quad K_4 \quad K_5) \begin{pmatrix} Q_{11} & 0 & 0 & Q_{14} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{22} & 0 & 0 & 0 & Q_{26} \\ 0 & 0 & Q_{33} & Q_{34} & Q_{35} & Q_{36} \\ 0 & 0 & Q_{43} & Q_{44} & 0 & 0 \\ 0 & Q_{52} & Q_{53} & 0 & Q_{55} & Q_{56} \\ 0 & 0 & Q_{63} & 0 & 0 & Q_{66} \end{pmatrix}$$

$$(0 \quad Q_{52}K_4 + Q_{22}K_1 \quad K_2Q_{33} + K_3Q_{43} + K_4Q_{53} + K_5Q_{63} \quad K_2Q_{34} + K_3Q_{44} \quad Q_{35}K_2 + Q_{55}K_4 \quad K_1Q_{26} + K_2Q_{36} + K_4Q_{56} + K_5Q_{66})$$

Dengan memisalkan,

$$L_1 = Q_{52}K_4 + Q_{22}K_1$$

$$L_2 = K_2Q_{33} + K_3Q_{43} + K_4Q_{53} + K_5Q_{63}$$

$$L_3 = K_2Q_{34} + K_3Q_{44}$$

$$L_4 = Q_{35}K_2 + Q_{55}K_4$$

$$L_5 = K_1Q_{26} + K_2Q_{36} + K_4Q_{56} + K_5Q_{66}$$

Sehingga didapatkan

$$(0 \quad L_1 \quad L_2 \quad L_3 \quad L_4 \quad L_5)$$

Dengan memasukkan parameter dan titik kesetimbangan \overline{E}_1 maka akan diperoleh :

$$M_O = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0,085 & -0,0171 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1,89E-3 & 2,9E-4 & -1,4E-5 & 0 \\ 0 & 0 & -3,4E-5 & 5E-6 & 4,5E-7 & -2,89E-9 \\ 0 & 0 & 6E-7 & 8,5E-8 & -1E-8 & 9,77E-11 \\ 0 & 0 & -1E-8 & -1,47E-9 & 2,E-10 & -2,27E-12 \end{bmatrix}$$

Dengan memasukkan parameter dan titik kesetimbangan \overline{E}_2 maka akan diperoleh :

$$M_O = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0,045 & -0,009 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 6,3E-4 & 8,1E-5 & -3,9E-6 & 0 \\ 0 & 0 & -6,8e-6 & -7,3e-7 & 9,5E-8 & -7,9E-10 \\ 0 & 0 & 6,7E-8 & 6,63E-9 & -1,55E-9 & 2E-11 \\ 0 & 0 & -6,3E-10 & -5,98E-11 & 2,14E-11 & -3,5E-13 \end{bmatrix}$$

BIODATA PENULIS



Penulis yang mempunyai nama Nuke Eva Novita lahir di Surabaya 16 November 1995. Penulis merupakan anak kedua dari 2 bersaudara dari Bapak Eko Riyanto dan Ibu Dwi Riau Neti. Penulis telah menempuh pendidikan formal dari SD Negeri Wonokusumo 7 Surabaya, SMP Negeri 6 Surabaya dan SMA Negeri 6 Surabaya. Setelah menamatkan

jenjang pendidikan formal penulis melanjutkan studi S1 di Departemen Matematika ITS melalui jalur SNMPTN dengan NRP 06111440000029 dan selama kuliah penulis mengambil bidang minat terapan khususnya pemodelan. Pada waktu kuliah penulis juga pernah aktif di UKM badminton sebagai staff media informasi periode 2015/2016. Kemudian di unit kerohanian mahasiswa kristen ITS sebagai staff perlengkapan 2015/2016 kemudian wakil koordinator divisi pubdekdok PKMBK 2016/2017 dan terakhir sebagai bendahara umum PMK periode 2017/2018. Info lebih lanjut melalui email di bawah ini.

nukeevan@gmail.com